

Uoverensstemmelser og legemiddelrelaterte problemer blant pasienter med kompleks behandling innlagt på en generell indremedisinsk sengepost

Anette Engnes



Masteroppgave i farmasi

Farmasøytisk institutt
Det matematisk-naturvitenskaplige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Våren 2015

Uoverensstemmelser og legemiddelrelaterte problemer blant pasienter med kompleks behandling innlagt på en generell indremedisinsk sengepost

Anette Engnes



Veiledere:
Professor Espen Molden
Klinisk farmasøyt Marianne Lea

Utført ved
Generell indremedisinsk sengepost, Oslo universitetssykehus, Ullevål

Sammendrag

Hensikt: Hovedhensikten med denne studien var å undersøke forekomst av uoverensstemmelser i legemiddellistene hos pasienter med kompleks behandling ved innleggelse på Generell indremedisinsk sengepost, Oslo universitetssykehus, Ullevål. Det ble videre undersøkt i hvilken grad legemiddelrelaterte problemer (LRP) ble oppdaget av klinisk farmasøyt ved sengeposten som følge av identifiserte uoverensstemmelser, og om eventuelle LRP kunne kobles til innleggingsårsak.

Metoder: Pasienter med minst fire faste legemidler fra to ulike terapiområder ble fortløpende inkludert i perioden 01.09.14-15.02.15. Første del av «integrated medicines management» ble benyttet til samstemming av legemiddellister, ved enten standardisert legemiddelintervju eller ved innhenting av aktuelle legemiddellister fra relevant omsorgsnivå. Legemiddelliste, journalført av lege ved innleggelse på sykehuset, ble sammenlignet med legemiddelliste kartlagt av masterstudent ved legemiddelintervju/kontakt med relevant omsorgsnivå. Manglende svar mellom disse listene ble registrert som uoverensstemmelser. En klinisk farmasøyt utførte standardiserte legemiddelgjennomganger basert på oppdaterte legemiddellister og kartla potensielle LRP. Andel (%) av potensielle LRP identifisert som følge av påviste uoverensstemmelser ble målt, og det ble foretatt en enkel, tverrfaglig vurdering om det var «mulig» eller «usannsynlig» sammenheng mellom påviste LRP og innleggingsårsak(er). Ved innleggelse ble det tatt blodprøver av samtlige pasienter for farmakogenetisk analyse av *CYP2D6* ved Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus, og resultatene fra denne analysen ble tatt med i vurderingen om LRP hadde mulig sammenheng med innleggingsårsak(er).

Resultater: Totalt 120 pasienter ble inkludert i studieperioden (60 av hvert kjønn). Det ble avdekket minst én uoverensstemmelse hos 94,2 % av pasientene. Av de 1359 LRP som ble registrert av klinisk farmasøyt ble 99 (7,3 %) oppdaget som følge av identifiserte uoverensstemmelser. Totalt 25 pasienter (20,8 %) ble vurdert å ha LRP som kunne ha «mulig sammenheng med innleggingsårsak». For to av pasientene ble LRP avdekket og sammenheng med innleggingsårsak vurdert som «mulig» på grunn av informasjon om *CYP2D6*-genotype.

Konklusjon: Denne studien avdekket at mer enn 9 av 10 indremedisinske pasienter med kompleks behandling hadde minst én uoverensstemmelse i sine legemiddellister ved sykehusinnleggelse. En vesentlig andel av LRP og LRP-assosierte innleggelser ble identifisert som følge av korreksjon av legemiddellister ved samstemming. Dette viser at uoverensstemmelser kan ha stor klinisk betydning, ikke bare for legemiddelbehandlingen i seg selv, men også for å sikre at viktige LRP blir oppdaget og håndtert i forbindelse med sykehusinnleggelser.

English summary

Aim: The main purpose of this study was to investigate the occurrence of discrepancies in drug regimens in patients with complex treatment on admission to General internal medicine ward at Ullevål University Hospital in Oslo, Norway. The study also examined the extent to which drug related issues were discovered by clinical pharmacists at the ward as a result of identified discrepancies, and if any drug related issues could be connected to the cause of hospitalization.

Methods: Patients with at least four permanent medicines from two different therapeutic areas were consecutively included in the period 01.09.14-15.02.15. The first part of the model “integrated medicines management” was used for medication reconciliation, using a structured interview of the patient or by obtaining a current drug list. The drug regimen, recorded by a physician at admission to the hospital, was compared with the patient’s medical history discovered through the interview. Errors between these lists were registered as discrepancies. A clinical pharmacist performed standardized reviews based on updated drug regimens to identify potential drug related issues. Proportion (%) of potential drug related issues identified as a result of discrepancies were measured and it was made a simple, multidisciplinary assessment whether it was “possible” or “unlikely” connection between the identified drug related issues and cause(s) of hospitalization. Blood samples were collected from all patients when they were admitted to the hospital to perform pharmacogenomic analysis of *CYP2D6* at the Center for psychopharmacology at Diakonhjemmet hospital, and the results from this analysis were taken into consideration on drug related issues could have a possible connection with the cause of hospitalization.

Results: A total of 120 patients were included in the period of the study (60 men and 60 women). It was uncovered at least one deviation in 94.2 % of the patients drug regimens. Of the 1359 drug related issues registered by the clinical pharmacist were 99 (7.3 %) discovered as a result of identified discrepancies. A total of 25 patients (20.8 %) were considered to have drug related issues that could have “possible connection with cause of hospitalization”. Two of the patients had drug related issues registered and considered as “possible connection with the cause of hospitalization” because of information about their *CYP2D6* genotype.

Conclusion: This study revealed that more than 9 out of 10 internal medicine patients with complex treatment had at least one discrepancy in their drug regimens by hospitalization. A

significant part of drug related issues and drug related issues with a possible connection with the cause of hospitalization were identified as a result of the correction of drug regimens after the interviews. This indicates that discrepancies may have great clinical significance, not only for drug treatment itself, but to ensure that important drug related issues are detected and handled when patients are admitted to the hospital.

Forord

Denne masteroppgaven er utført ved Generell indremedisins sengepost, Oslo universitetssykehus, Ullevål, i perioden september 2014 til februar 2015. Veiledere har vært Espen Molden og Marianne Lea. I tillegg har klinisk farmasøyt Kristin Kvernød og Morten Mowe, avdelingsoverlege ved GIMS, Ullevål, vært sentrale personer i studien.

Først og fremst vil jeg takke Marianne og Espen for god veiledning gjennom utførelse av studien og oppgaveskrivingen. Dere har begge vært støttende, inspirerende og tålmodige gjennom hele prosessen. Takk, Marianne, for god opplæring, både før studien startet og gjennom hele studieperioden, og takk for muligheten til å kunne delta en periode av din doktorgradstudie når du selv har hatt mye å gjøre med din egen studie. Takk Espen for at du gav meg muligheten til å skrive master innenfor dette spennende fagområdet, for god tilgjengelighet og god veiledning gjennom hele skriveprosessen.

Takk, Kristin, for oppmuntring og støtte gjennom hele forskningsperioden. Du har gitt mange gode råd og god veiledning i gjennomføring av legemiddelsamstemmingene.

Takk, Morten, for at du har tatt deg tid til å være med på vurderingene av pasientene som deltok i studien. Din kompetanse og deltakelse har vært en viktig del av denne studien.

Takk til Farmasøytiske tjenester ved Sykehusapoteket Oslo, Ullevål, som la til rette for gjennomføring av denne oppgaven. Det har vært veldig lærerikt og spennende. Takk for at dere har vært positive og støttende gjennom hele studien.

Takk til alle ansatte ved Generell indremedisinsk sengepost, OUS, Ullevål for at jeg fikk lov til å utføre studien hos dere. Takk for et hyggelig arbeidsmiljø på sengeposten.

Takk til familie og venner for støtte og oppmuntring både gjennom masteroppgaven og resten av studiet, deres forståelse og motiverende ord har vært avgjørende for meg de siste fem årene. En spesiell takk til Line, Josefine, Henriette, Marte, Bendik og Erlend for mange hyggelige stunder gjennom de fem siste årene, uten dere hadde ikke farmasistudiet vært det samme.

Oslo, 15. mai 2015

Anette Engnes

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	I
English summary	III
Forord	V
Innholdsfortegnelse	VI
Forkortelser	VIII
1 Introduksjon	1
1.1 Legemiddelbruk i Norge i dag	1
1.2 Overføring av legemiddelopplysninger i helsetjenesten	1
1.3 Multidose	2
1.4 IMM-modellen	3
1.5 Uoverensstemmelser og legemiddelrelaterte problemer	4
1.6 Legemiddelrelaterte problemer som mulig årsak til sykehusinnleggelser	6
1.7 Farmakogenetisk variasjon og legemiddelrespons	7
1.7.1 CYP2D6	7
2 Hensikt	10
3 Metode	11
3.1 Design	11
3.2 Studiepopulasjon	11
3.2.1 Inklusjonskriterier	11
3.2.2 Eksklusjonskriterier	11
3.3 Etikk og personvern	11
3.4 Blodprøver til <i>CYP2D6</i> -genotyping	12
3.5 Legemiddelsamstemming	12
3.5.1 Legemiddelintervju	13
3.5.2 Innhenting av aktuell legemiddelliste	14
3.5.3 Uoverensstemmelser	14
3.6 Legemiddelgjennomgang	15
3.6.2 Legemiddelrelaterte problemer knyttet til genotypesvar	17
3.6.3 Legemiddelrelaterte problemer koblet til innleggelsesårsak	17
3.7 Dataregistrering	18
3.8 Målevariabler og statistiske analyser	19

4	Resultater.....	21
4.1	Pasient-karakteristika.....	21
4.2	Forskrevne legemidler	23
4.3	Forekomst og typer av uoverensstemmelser	25
4.4	Multidosebrukere.....	27
4.5	Forekomst av legemiddelrelaterte problemer	29
4.5.1	<i>CYP2D6</i> -genetikk og legemiddelrelaterte problemer	31
4.6	Innleggelse som følge av LRP.....	33
4.6.1	Innleggelse som følge av genetisk avvikende <i>CYP2D6</i> -fenotype	34
5	Diskusjon.....	35
6	Konklusjon	41
	Litteraturliste	42
	Vedlegg	46

Forkortelser

ATC	Anatomisk terapeutisk kjemisk
CYP	Cytokrom P450
EM	Extensive metabolizers
GIMS	Generell indremedisinsk sengepost
HEM	Homozygous extensive metabolizers
IMM	Integrated Medicines Management
IM	Intermediate metabolizer
IPM	Intermediate/poor metabolizer
LM	Legemiddel
LMS	Legemiddelsamstemming
LRP	Legemiddelrelatert problem
OUS	Oslo universitetssykehus
PM	Poor metabolizer
REK	Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk
RHF	Regionalt helseforetak
TDM	Therapeutic drug monitoring
UM	Ultrarapid metabolizer

1 Introduksjon

1.1 Legemiddelbruk i Norge i dag

Legemiddelbruk blir stadig mer komplisert for den enkelte pasient (1). Ved økende alder øker legemiddelbruken og behandlingen blir mer omfattende (2). Økt sykkelighet og bruk av mange legemidler kan føre til problemer for pasienten, både praktisk i forhold til å håndtere legemidlene og fysiologisk med økt bivirkningsrisiko og interaksjonsproblematikk (3). I 2011 ble det forskrevet minst ett reseptbelagt legemiddel til om lag 70 % av befolkningen, og i den eldre delen av befolkningen (≥ 65 år) var denne andelen ca. 90 % (2). I gruppen fra 65 år og oppover fikk 21 % forskrevet mer enn 10 legemidler på resept i 2011 (2).

Den forventede levealder i Norge øker (4). Med en økt andel eldre i befolkningen kan det derfor antas at den komplekse legemiddelbruken vil fortsette å øke i takt med stigende levealder.

1.2 Overføring av legemiddelopplysninger i helsetjenesten

I Norge har fastlegen en sentral rolle for å sikre helhetlige og koordinerte helsetjenester (5). Mange pasienter kommer i kontakt med flere ulike leger både i primærhelsetjenesten på legekontor, legevakt og i spesialisthelsetjenesten (5). Ved flere instanser innblandet kan det bli problematisk for fastlegen å ha oversikt over pasientens totale sykdomsbilde og legemiddelbehandling. Dersom flere leger er innblandet i diagnostisering og behandling er det viktig at det er god kommunikasjon mellom de ulike instansene, slik at fastlegen får en fullstendig oversikt over pasientens helse. Fastlegen står med hovedansvaret for behandlingen av sine pasienter, og uten all informasjon om pasientens legemiddelbruk vil ikke fastlegen kunne utføre denne delen av jobben tilstrekkelig. En studie fra 2002, utført i primærapotek på Hamar, viste at 70 % hadde legemiddellister der det var flere enn én forskrivende lege involvert (6). I tillegg til reseptbelagte legemidler, som kan være forskrevet av ulike leger, kan pasienter bruke reseptfrie legemidler, naturlegemidler og helsekostprodukter. Med mindre den enkelte pasient opplyser om bruk av slike preparater, og fastlegen journalfører dette, vil ikke fastlegen ha en fullstendig oversikt over hva pasienten bruker.

Flere studier viser at informasjonsoverføring av legemiddelopplysninger ved skifte av omsorgsnivå ofte er mangelfull (7-10). Ved innleggelse på sykehus er det viktig at det blir innhentet opplysninger om pasientens legemiddelbruk, enten fra pasienten selv eller fra annet omsorgsnivå. Det er da viktig at legemiddellister er oppdatert så feilmedisinering kan unngås under sykehusoppholdet, og for å unngå at pasienten blir skrevet ut fra sykehuset med en legemiddelliste som er skrevet på et manglende grunnlag. Det er derfor viktig med gode rutiner for hvordan legemiddelinformasjon blir innhentet på sykehus. En legemiddelliste er ikke nødvendigvis tilstrekkelig med informasjon i seg selv og det burde, i de tilfellene der det er mulig, utføres legemiddelintervju med pasienten for å kartlegge faktisk bruk av legemidler før innleggelsen. Dersom pasienten ikke har håndtert legemidlene selv før innleggelse bør personen(e) som har stått for legemiddelhåndteringen intervjues. I tilfeller der legemiddellisten ikke er fullstendig ved innleggelse er det en risiko for at videre behandling kan bli feil. Legemidler som ikke står på medisinalisten ved utskriving fra sykehus kan bli antatt av neste behandlernivå som vurdert og seponert under sykehusoppholdet. Dersom behandlende lege ved sykehuset ikke har hatt oversikt over alle legemidlene som pasienten har brukt før innleggelse kan legemidler, som pasienten har brukt, bli seponert uten at dette er et bevisst valg fra sykehuslegen.

1.3 Multidose

På begynnelsen av 1990-tallet ble det innført multidose i Norge (11). Multidose er doseposser med legemidler pakket til den enkelte pasient, til fastsatte tidspunkt. Dette skal være et hjelpemiddel for å sørge for at rett legemiddel blir tatt på riktig tidspunkt. Det er grunn til å anta at ved tilstrekkelig kommunikasjon mellom ulike helseinstanser kan multidose bidra til trygg og riktig legemiddelbruk.

I 2013 var det registrert ca. 65 000 multidosebrukere i Norge, om lag 80 % av disse fikk hjelp til å håndtere legemidlene av hjemmesykepleie (12). For at multidose skal fungere optimalt er det viktig at det er god kommunikasjon mellom fastlege, og eventuelt andre forskrivere, og multidoseapoteket som pakker multidoseposene. Ved manglende kommunikasjon fra ulike helseinstanser er det en risiko for at multidosen ikke inneholder legemidler fra den siste oppdaterte legemiddellisten. En studie fra 2003, utført på 53 pasienter som anvendte multidose, viser at mangelfull kommunikasjon mellom fastlege og multidosepakkende apotek fører til feilmedisinering hos multidosebrukere (13). Til tross for potensielle

kommunikasjonsutfordringer mellom helsepersonell viste en studie fra 2014 at innføring av multidose i hjemmetjenesten i Trondheim førte til færre uoverensstemmelser mellom legemiddellistene hos hjemmetjenesten og fastlegen (14). Innføring av multidose førte til at pasientene i hjemmetjenesten fikk økt kvalitet og sikkerhet rundt legemiddelhåndteringen når multidose ble tatt i bruk (14).

Dersom ordinasjonskort fra multidose er tilgjengelig ved innleggelse på sykehus, og benyttes ved registrering av legemiddelliste, vil det være et godt utgangspunkt for å få en oversikt over pasientens faktiske legemiddelbruk før innleggelsen.

1.4 IMM-modellen

I 2012 ble arbeidsmodellen «Integrated Medicines Management» (IMM) vedtatt som arbeidsmetode for alle kliniske farmasøyer i Norge (15). IMM-modellen ble utviklet i Nord-Irland på begynnelsen av 2000-tallet. IMM-modellen er en systematisk arbeidsmodell som skal føre til tryggere legemiddelbehandling for pasienter på sykehus ved å kvalitetssikre pasientens legemiddelliste ved innleggelse på sykehus, optimalisere legemiddelbehandlingen under sykehusoppholdet og sikre at komplett legemiddelinformasjon blir overført til neste omsorgsnivå (16). IMM-modellen har blitt videreutviklet, først i Lund i Sverige, og så i Midt-Norge for å tilpasses nordiske forhold (17-19).

IMM-modellen består av tre deler:



Figure 1.1: IMM-modellens oppbygging med moment og prosedyre gjennom sykehusopphold bestående av legemiddelsamstemming ved innleggelse, legemiddelgjennomgang gjennom sykehusoppholdet og legemiddelrapport ved utskriving.

1. Legemiddelsamstemming ved innleggelse, for å innhente en totaloversikt over legemiddelbruken frem mot innleggelsen og sørge for at legemiddellisten til pasienten er i samsvar med det pasienten faktisk har brukt
2. Legemiddelgjennomgang kontinuerlig gjennom sykehusoppholdet, for å oppdage potensielle og reelle legemiddelrelaterte problemer
3. Utarbeiding av legemiddelrapport ved utskrivelse fra sykehuset, som inneholder en detaljert oversikt over legemidlene pasienten skal bruke etter utskrivelse, og de eventuelle endringene som er gjort under sykehusoppholdet

Ved å utføre kvalitetssikring ved innleggelse, under sykehusoppholdet og ved utskriving blir det jobbet inn sikkerhet rundt legemiddelbruk i alle ledd (16, 20). Modellen har hatt flere positive effekter for både pasienter og samfunnet ved å redusere antall liggedøgn på sykehuset, redusere antall reinnleggelser og ved å redusere kostnader (16, 21-23).

1.5 Uoverensstemmelser og legemiddelrelaterte problemer

Legemiddelanamnesen som utføres ved innleggelse på sykehus danner grunnlaget for pasientenes legemiddelbehandling både under og etter sykehusoppholdet. Manglende eller ufullstendige legemiddellister kan utgjøre en fare for pasientsikkerheten. Flere studier viser at det ofte oppdages uoverensstemmelser mellom sykehusets legemiddelliste og andre informasjonskilder når det utføres legemiddelsamstemminger (24-26). Institute for Healthcare Improvement definerer legemiddelsamstemming som en prosess for å opparbeide en legemiddelliste som er mest mulig komplett i forhold til det pasienten faktisk har brukt, inkludert legemiddelets navn, dose, hyppighet av dosering og administrasjonsform. Videre sammenlignes denne legemiddellisten med legens ordinasjoner for å avdekke uoverensstemmelser, og rette opp disse for å sørge for at pasienten får rett legemiddelbehandling under sykehusoppholdet (27).

I 2005 ble det i en systematisk oversiktsartikkel gjennomgått 22 studier som hadde blitt utført for å kartlegge uoverensstemmelser ved innleggelse på sykehus (28). I 10- 67 % av tilfellene ble det funnet uoverensstemmelser i legemiddellistene, knyttet til reseptbelagte legemidler,

hos de 3755 pasientene som var involvert (28). 11-59 % av uoverensstemmelsene som ble funnet i de 22 studiene ble vurdert som klinisk relevante (28).

Høsten 2011 ble det utført en multisenterstudie ved fem ulike medisinske sengeposter ved sykehus i Helse Sør-Øst RHF. Studiene avdekket én eller flere uoverensstemmelser hos ca. 60-90 % av pasientene som ble inkludert (29-33).

En annen studie avdekket at inntil 27 % av alle feilforskrivninger av legemidler på sykehuset kunne linkes til ufullstendig legemiddellister etter at legemiddelanamnese var utført ved innleggelse (34). Ufullstendige eller feilregistrerte legemiddellister kan føre til at pasienten får feil behandling under sykehusoppholdet og at informasjon som er viktig for videre behandling ikke kommer frem til behandlende lege. Problematikk relatert til bivirkninger, interaksjoner og compliance (legemiddeletterlevelse), som kan ha betydning for sykdomsbildet til pasienten, kan forbli uidentifisert dersom en korrekt legemiddelliste ikke er tilgjengelig.

Et legemiddelrelatert problem (LRP) kan defineres som «En hendelse eller et forhold som skjer i forbindelse med legemiddelbehandling og som reelt eller potensielt interfererer med ønsket helseeffekt» (35). LRP omtales som potensielle eller reelle problemer. Et potensielt legemiddelrelatert problem er et forhold som kan forårsake sykelighet eller død, relatert til legemidler, dersom det ikke blir fulgt opp (36). Et reelt LRP har allerede manifestert seg med symptomer og tegn (36). Majoriteten av sykehuspasienter i Norge har LRP (37). Det er også vist at det forekommer legemiddelrelaterte problemer knyttet til legemiddelbehandlingen hos mange norske sykehjemspasienter (38).

827 pasienter deltok i en studie, utført på fem sykehus i Norge i 2002, som avdekket minst ett LRP hos fire av fem pasienter (37). 6 % av de legemiddelrelaterte problemene som ble avdekket ble vurdert å være ekstremt viktige, og ble klassifisert som livstruende eller med stort potensial til å kunne gi irreversible skader (37). En annen studie viser at problematikk knyttet til feil legemiddelbruk gir økt sykelighet og dødelighet (39). Bruk av legemidler er viktig for å unngå sykelighet og død, men kan også ha motsatt effekt dersom legemiddelbehandlingen ikke er optimal eller tilpasset den enkelte pasient. Det er derfor viktig å kartlegge riktig legemiddelbruk og legemiddelrelaterte problemer.

Kliniske farmasøyter spiller en viktig rolle i det tverrfaglige teamet for å identifisere LRP. I en studie fra norske sykehus avdekket klinisk farmasøyt LRP hos 70 % av de 332 pasientene som deltok i studien, og tok dette med videre til diskusjon i det tverrfaglige teamet (40). Et

stort antall tilfeller av LRP som ble identifisert av klinisk farmasøyt førte til endring av, eller fikk betydning for, legemiddelforskrivningen til den enkelte pasient (40).

1.6 Legemiddelrelaterte problemer som mulig årsak til sykehusinnleggelser

Undersøkelser fra indremedisinske sengeposter i Norge og Sverige indikerer at 5-10 % av sykehusinnleggelser kan tilbakeføres til feil legemiddelbruk (1). Lignende tall ble også funnet i en systematisk oversiktsartikkel fra Storbritannia i 2013 som tok for seg sykehusinnleggelser som konsekvens av legemiddelrelaterte problemer i 45 studier, der LRP ble funnet som årsak til innleggelse hos ca. 7 % av pasienten som inngikk i studiene (41).

Om lag 10 % av sykehusinnleggelser av eldre mennesker i Norge skyldes legemiddelrelaterte problemer (42). Ved komplisert sykdomshistorikk, lange legemiddellister og endret fysiologi som følge av alder kan det oppstå problemer ved legemiddelbehandlingen hos eldre. I tillegg kan pasienten glemme å ta legemidlene, misforstå bruksanvisning eller velge å ikke bruke legemidlene slik legen har forskrevet (1). Pasienters etterlevelse er dårligst for legemidler som ved langtidsbehandling skal forebygge sykdommer som ikke gir symptomer, for eksempel blodtrykksbehandling (1).

En studie utført på Akuttgeriatriisk sengepost, OUS, Ullevål, i 2011 avdekket at legemiddelinteraksjoner kunne ha bidratt til, eller forårsaket, sykehusinnleggelse hos om lag 1/4 av pasientene (43). Legemiddelinteraksjoner er et eksempel på LRP som blir undersøkt ved en systematisk legemiddelgjennomgang. Andre eksempler på legemiddelrelaterte problemer kan være bivirkninger, dosering i forhold til nedsatt organfunksjon og uhensiktsmessige legemidler, og kliniske konsekvenser kan være redusert livskvalitet, økt sykkelighet eller dødelighet, som kan føre til innleggelse på sykehus (36).

En potensiell kilde til legemiddelrelaterte problemer som kan kobles til sykehusinnleggelser, som ikke tidligere har blitt undersøkt, er farmakogenetisk (medfødt) variasjon. I de senere år har kunnskap om betydningen av farmakogenetikk for effekt og bivirkninger av legemidler blitt stadig økende. Samtidig har tilgjengelighet av farmakogenetiske rutineanalyser for bruk i klinisk praksis økt, noe som betyr at bruk av slike analyser kan være et tiltak for å optimalisere behandlingen og derved forebygge sykehusinnleggelser knyttet til legemiddelbruk.

1.7 Farmakogenetisk variasjon og legemiddelrespons

Farmakogenetikk blir ofte definert som variasjon av legemiddelrespons på grunn av arv (44). De genetiske faktorene kan være enkelt nukleotidvariasjoner i gener som koder for metaboliserende enzymer, legemiddeltransportører, reseptorer, ionekanaler eller transportproteiner som påvirker legemiddelets farmakokinetikk eller farmakodynamikk (45). Innenfor farmakogenetisk variasjon har vi mest kunnskap om cytokrom P-450 (CYP)-enzymene (44).

CYP-enzymet omdanner mer enn 50 % av alle legemidler, og regnes som de viktigste legemiddelmetaboliserende enzymene (46). CYP-enzymene omdanner fettløselige stoffer til metabolitter som er mer vannløselige, som fører til aktivering eller inaktivering av stoffene, samt økt utskillelse gjennom nyrene (47). Enzymene er i hovedsak lokalisert i lever og tarm, men finnes også i hjerne, hjerte og andre organer (46, 48).

CYP-enzymenes aktivitet varierer i befolkningen, og dette kan gi individuelle forskjeller i legemidlers biotilgjengelighet og eliminasjonshastighet (49, 50). En av hovedårsakene til variabel CYP-metabolisme er medfødte mutasjoner i gener som koder for aktuelle enzymer. Det er mulig å utføre analyse av pasienters evne til å metabolisere legemidler gjennom CYP-enzymet. Analysen baseres på blodprøve fra pasienten og er tilgjengelig for flere norske sykehus (51, 52). CYP-mutasjoner er stabile gjennom hele livet, og det kan gi informasjon som er nyttig for legemiddelbehandling i forhold til flere legemiddelgrupper (52). Legemidler med indikasjon antipsykotika, antidepressiva og antitrombotiske legemidler er blant de legemiddelgruppene som har vist seg å ha stor påvirkning i behandlingens effekt ved mutasjoner i CYP-enzymet (48-51). Kartlegging av pasienters CYP-metabolisme kan derfor være viktig for å få et godt grunnlag for å gi rett legemiddelbehandling til pasienter.

1.7.1 CYP2D6

CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 er blant de viktigste enzymene i cytokrom 450-gruppen når det gjelder legemiddelmetabolisme. Deres metabolske kapasitet er i stor grad genetisk bestemt og varierer mellom ulike etniske grupper (48, 51, 53). Avhengig av nedarvet genotype for det respektive CYP-enzym, deles populasjonen inn i undergrupper i tråd med den metabolske kapasiteten som den aktuelle genotypen er assosiert med. *Poor metabolizers* (PM) er

betegnelsen på personer som har nedarvet to inaktive alleler, som medfører totalt fravær av det aktuelle enzymets aktivitet, mens *ultrarapid metabolizers* (UM) har en genotype som medfører økt enzymaktivitet på grunn av mer eller flere aktive enzymer og dermed økt metabolismehastighet (51, 54). Mellom disse fenotypiske ytterpunktene finnes det ofte flere undergrupper, men antall og betegnelser på disse varierer mellom ulike CYP-enzym.

CYP2D6 er det genetisk polymorfe CYP-enzymet som er hyppigst involvert i metabolisme av legemidler, og det er også det enzymet i den kaukasiske befolkningen med hyppigst forekomst av variantalleler som koder for inaktiv enzymfunksjon (55). Totalforekomsten av variantalleler som koder defekt/fraværende *CYP2D6*-funksjon er i etnisk norsk befolkning ca. 25-30 % (56). Det betyr således at ca. 5-10 % av befolkningen er homozygote bærere av slike variantalleler, PM. Det hyppigste variantallelet som koder defekt/fraværende *CYP2D6*-funksjon betegnes *CYP2D6**4, og omfatter mutasjonen *1846G>A* (57). Andre variantalleler, som koder for defekt/fraværende *CYP2D6*-funksjon, inkluderer *2D6**3 (*2549delA*), *2D6**5 (gندهesjon) og *2D6**6 (*1707delT*) (57). I tillegg eksisterer det enkelte variantalleler som koder for nedsatt *CYP2D6*-funksjon, der de viktigste blant kauasiere inkluderer *2D6**9 (*2615_2617delAAG*), *2D6**10 (*100C>T*) og *2D6**41 (*29988G>A*) (57). Disse redusert-funksjon variantallelene har en samlet forekomst i norsk befolkning på ca. 14 % (57). Personer som er homozygote bærere av sistnevnte variantalleler betegnes på engelsk *intermediate metabolizers* (IM). En del personer er kombinerte bærere av et inaktivt og et redusert variantallel, og disse personene vil videre i denne oppgaven betegnes som *intermediated/poor metabolizers* (IPM). Personer med to normale variantalleler for *CYP2D6*-genet betegnes på engelsk som *extensive metabolizers* (EM), mens personer som har ett normalt og ett redusert variantallel i *CYP2D6*-genet betegnes som *homozygous extensive metabolizers* (HEM).

I tillegg til variantalleler som koder for fraværende eller nedsatt *CYP2D6*-funksjon, finnes det allelvarianter der *CYP2D6*-genet har blitt multiplisert på DNA-tråden. Det vanligste er en duplikasjon, men det kan også eksistere flere enn to genkopier av *CYP2D6*-genet på en DNA-tråd. Personer med en *CYP2D6*-genotype med totalt tre eller flere normalt metaboliserende genkopier betegnes på engelsk *ultrarapid metabolizers* (UM). Forekomsten av *CYP2D6*-UM varierer mye med etnisitet, men blant etnisk norske er den om lag 2 % (49).

Genetisk betinget variasjon *CYP2D6*-metabolisme har en signifikant betydning for metabolisme av blant annet kodein, tramadol og betablokkere som metoprolol og karvedilol

(58, 59). Dette er virkestoff som inngår i preparater som er sentrale smertebehandling og behandling av hjerte/kar-sykdommer i Norge. Kodein og tramadol omdannes av *CYP2D6* til hhv. morfin og O-demetyltramadol, som medierer den smertestillende effekten. PM av *CYP2D6* har ikke aktivt enzym, og kodein og tramadol vil derfor ikke bli omdannet til aktiv metabolitt hos slike pasienter, med liten eller ingen smertestillende effekt som resultat (60). Personer som er UM av *CYP2D6* har høyere enzymaktivitet enn gjennomsnittet og vil få økt omdannet morfin og O-demetyltramadol, som kan føre til overdoseringssymptomer og økt bivirkningsrisiko.

En studie fra Tyskland i 2002, utført på 24 pasienter, viste at de 9 pasientene som var PM hadde ca. 5 ganger høyere hyppighet av metoprolol-bivirkninger enn de som ikke hadde defekter i *CYP2D6*-enzymet (61). Betablokkere som karvedilol, nebivolol, propranolol og alprenolol metaboliseres også av *CYP2D6*, men i mindre grad enn metoprolol (59). Ved bruk av betablokkere som metaboliseres av *CYP2D6* hos pasienter som er PM øker risikoen for alvorlige bivirkninger, spesielt bradykardi (61). For pasienter som er UM, vil betablokkerne omdannes raskt og effekten av legemiddelet bli tilsvarende mindre ut ifra dosering.

2 Hensikt

Hovedhensikten med denne studien var følgende:

- Undersøke hyppighet og andel pasienter med uoverensstemmelser i legemiddellister ved innleggelse på en generell indremedisinsk sengepost

Videre var det ønskelig å undersøke:

- I hvilken grad aktuelle legemiddelrelaterte problemer (LRP), avdekket av kliniske farmasøyter i forbindelse med legemiddelgjennomgang ved innkomst, ble oppdaget som følge av identifiserte uoverensstemmelser
- Mulig sammenheng mellom LRP (avdekket av kliniske farmasøyter) og innleggingsårsak(er)
- Eventuell sammenheng mellom pasienters innleggingsårsak(er) og genotypedata fra farmakogenetisk analyse av *CYP2D6*

3 Metode

3.1 Design

Studien ble gjennomført som en prospektiv observasjonsstudie ved Generell indremedisinsk sengepost (GIMS), Oslo universitetssykehus (OUS), Ullevål, og var en del av en randomisert klinisk studie i regi av PhD-student Marianne Lea ved Sykehusapotekene Oslo.

3.2 Studiepopulasjon

Pasienter lagt inn på GIMS i perioden september 2014 til midten av februar 2015 (01.09.14-15.02.15) ble fortløpende inkludert i studien etter skriftlig informert samtykke.

3.2.1 Inklusjonskriterier

Pasienter over 18 år som ble lagt inn akutt på GIMS i studieperioden, og som brukte minimum 4 legemidler fast fra minst 2 ATC-grupper i følge pasientkurven (før legemiddelsamstemming) ble forespurt om å delta i studien.

3.2.2 Eksklusjonskriterier

Terminalt syke pasienter, pasienter som ikke kunne kommunisere på norsk eller engelsk, og hvor det ikke var noen tilstede som kunne tolke, og pasienter isolert med dråpesmitte ble ikke forespurt om å delta i studien. Pasienter som tidligere var inkludert, ble ikke spurt om deltakelse på nytt, dersom de ble reinnlagt på GIMS i løpet av inklusjonsperioden.

3.3 Etikk og personvern

Studien var forhåndsgodkjent av Regional Etisk Komite (REK) og Personvernombudet ved OUS. Det ble brukt felles samtykkeerklæring, og det ble sendt felles søknad til REK og Personvernombudet, for denne studien og doktorgradstudien til Marianne Lea. Vedlegg I viser protokollen til doktorgradstudien. Persondata ble oppbevart innelåst på Ullevål sykehus. I databasen som ble opprettet var alle persondata avidentifisert og pasientene ble merket med studienummer. Kodeliste over studienummer med pasientidentifikasjon ble oppbevart nedlåst og adskilt fra databasen.

Pasientene i studien ble inkludert etter informert skriftlig samtykke (vedlegg II). Behandlende lege avgjorde om pasientene var samtykkekompetente eller ikke. Dersom pasientene ikke var samtykkekompetente ble informert skriftlig samtykke innhentet fra pårørende.

Etter at samtykke ble innhentet ble pasientene gitt et studienummer. De underskrevne samtykkeerklæringene ble oppbevart innelåst på sykehuset sammen med kodelisten.

Pasientene stod fritt til å til enhver tid trekke tilbake sitt samtykke, uten å måtte gi noen begrunnelse for dette.

3.4 Blodprøver til *CYP2D6*-genotyping

Det ble tatt blodprøver av alle pasienter som ble inkludert i studien. Blodprøvene ble genotypetestet på Senter for Psykofarmakologi ved Diakonhjemmet sykehus. Det ble anvendt realtime-PCR som metode for å utføre den farmakogenetiske analysen. Følgende variantalleler ble inkludert i analysen: *CYP2D6* *3, *4, *5 *6, *9, *10, *41, samt antall genkopier. Basert på påvist genotype ble pasientene klassifisert i fenotypegrupper i tråd med beskrivelsene i punkt 1.7.1. Personer med avvikende fenotype, dvs. PM, IPM, IM og UM, ble fokusert på i den senere vurderingen av LRP og LRP som mulig årsak til innleggelse (se punkt 3.6.2 og 3.6.3).

3.5 Legemiddelsamstemming

Et standardisert registreringsskjema, som brukes ved legemiddelsamstemminger etter IMM-modellen i Sykehusapotekene HF, ble benyttet som verktøy ved alle legemiddelsamstemmingene. Skjemaet (vedlegg III) ble tilpasset studien ved å tilføre pasientnummer og randomiseringsnummer (PhD-prosjektet). Legemiddelsamstemminger ble utført etter prosedyre for IMM-modellen som benyttes av Sykehusapotekene HF (vedlegg IV).

Gjennom legemiddelintervju, eller innhenting av aktuell liste, ble det kartlagt hvilke legemidler pasienten faktisk hadde brukt før innleggelsen, og hvordan legemidlene hadde blitt brukt. Listen fra legemiddelsamstemmingen ble sammenlignet med legemiddellisten som hadde blitt oppført i pasientkurven ved innleggelsen på sykehuset.

Legemiddelsamstemmingene ble utført fortløpende etter at pasientene skrev under på samtykke til å delta i studien.

3.5.1 Legemiddelintervju

For pasientene som håndterte legemidlene sine selv før innleggelsen ble det utført et standardisert legemiddelintervju.

Legemiddelbruk, inkludert legemiddel, formulering, dosering, doseringstidspunkt, indikasjon og etterlevelse ble kartlagt. I tillegg ble det gjennomgått en standardisert sjekkliste for å avdekke om det var andre legemidler som pasienten hadde brukt før innleggelse, og da med spesiell fokus på legemidler til behandling av smerte, hjerte/kar-sykdom, mage/tarm-lidelser, diabetes, skjelett, søvn, uro, nedstemthet og allergi. Sjekklisten inneholdt også rubrikker for registrering av ulike formuleringsformer, og pasienten ble spesifikt spurt om eventuell bruk av legemidler i følgende formuleringer: øyedråper, øredråper, nesespray, inhalasjoner, injeksjoner, kremer og/eller plaster som inneholder legemidler og stikkpiller. Ved bruk av sjekklisten ble det også avklart om pasienten hadde brukt noen legemidler som ble kjøpt reseptfritt, naturlegemidler, helsekostprodukter, legemidler som ble tatt sjeldnere enn daglig; ukentlig, månedlig eller årlig, og om pasienten hadde avsluttet bruk av noen legemidler i kort tid før sykehusinnleggelse. Kvinner ble i tillegg spurt om eventuell bruk av prevensjonsmidler, hormonpreparater og vagitorier, mens menn ble spurt om bruk av urologiske preparater, det vil si legemidler mot prostata- og potensproblemer.

Ved bruk av samstemmingsskjemaet ble det også kartlagt om pasienten hadde håndteringsproblemer i forbindelse med legemiddelbruken hjemme. Det ble spurt om pasientens opplevelse av å svelge legemidler, få legemidlene ut av pakken og etterlevelse, samt bruk av inhalasjonsmedisiner der dette var relevant. I tillegg ble det spurt om pasienten opplevde bivirkninger av legemiddelbehandlingen og om pasienten hadde noen gang opplevd allergiske reaksjoner (CAVE) i forbindelse med legemiddelbruk.

Ved uklarheter eller manglende informasjon ble det innhentet supplerende opplysninger fra relevant omsorgsnivå (pårørende, apotek, fastlege).

3.5.2 Innhenting av aktuell legemiddelliste

Hos pasienter som ikke håndterte legemidlene sine selv, eller som ikke kunne gjøre rede for hva slags legemidler de hadde brukt før innleggelsen, ble det innhentet aktuell legemiddelliste fra andre omsorgsnivåer som hjemmesykepleie, sykehjem, ordinasjonskort fra multidoseapotek, fastlege, apotek, og/eller pårørende. Kontakt med aktuelt omsorgsnivå ble utført per telefon, og skriftlige legemiddellister ble fakset til sengeposten i tilfeller der liste var tilgjengelig. Dersom det manglet, eller var uklare, opplysninger på legemiddellister som ble fakset over ble avsender kontaktet på nytt per telefon og uklarheter ble rettet opp. Pårørende eller annet helsepersonell som oppgav opplysninger om aktuell legemiddelliste ble spurt om pasienten brukte alt som stod på listen med doseringen som var oppgitt, og om eventuelle andre legemidler, kosttilskudd eller helsekostprodukter som ble gitt i tillegg til det som var oppført. I tilfeller der pasienten fikk levert multidose av hjemmesykepleie, men administrerte legemidlene selv, ble pasienten spurt om tilsvarende.

3.5.3 Uoverensstemmelser

Ved innleggelse på OUS, Ullevål ble legemiddelbruken til pasienten dokumentert av lege og ført opp i pasientjournal og på pasientkurven før overflytting til GIMS, i tråd med normale rutiner i akuttmottaket. Denne informasjonen ble brukt til pasientens behandling under sykehusoppholdet på GIMS. Legemiddellisten innhentet av masterstudent/farmasøyt etter ankomst til GIMS, ble sammenlignet med pasientkurven. Manglende samsvar mellom legemiddelliste innhentet av masterstudent/farmasøyt og pasientkurven ble definert som uoverensstemmelser. Påviste uoverensstemmelser ble klassifisert i følgende 6 kategorier:

- 1 = Legemiddel er oppført på kurven, men pasienten bruker det ikke
- 2 = Legemiddel er ikke oppført på kurven, men pasienten bruker det
- 3 = Avvikende styrke mellom kurve og innhentet liste
- 4 = Avvikende administrasjonsform mellom kurve og innhentet liste
- 5 = Avvikende dosering mellom kurve og innhentet liste
- 6 = Avvikende doseringstidspunkt mellom kurve og innhentet liste

Relevante avvik ble kategorisert og registrert i et eget skjema (vedlegg V) med koder for klassifisering av uoverensstemmelser. Alle stoffer klassifisert som legemidler ble registrert.

Både faste legemidler og behovsmedisiner ble registrert i databasen med uoverensstemmelser. Studien ble begrenset, og det ble fokusert på faste legemidler videre i studien.

3.6 Legemiddelgjennomgang

Kliniske farmasøyer ved GIMS, OUS, Ullevål utførte legemiddelgjennomgang ved innleggelsestidspunktet på samtlige pasienter som ble inkludert i studien.

Legemiddelgjennomgangene ble basert på diagnoser oppgitt i innkomstjournal og eventuelt tidligere journalnotater, samt symptomer, labresultater og legemidler i bruk ved innleggelsestidspunktet (avdekket ved legemiddelsamstemming).

Et standardisert skjema for legemiddelgjennomganger utviklet til IMM-modellen ble brukt (vedlegg VI). Legemiddelgjennomgangene ble utført av klinisk farmasøyt Marianne Lea og klinisk farmasøyt Kristin Kvernrød, begge Cand.pharm. med tilleggsutdannelse master i klinisk farmasi fra Universitetet i Oslo. Gjennom legemiddelgjennomgang ble det kartlagt potensielle legemiddelrelaterte problemer i pasientenes legemiddelliste. Ved legemiddelgjennomgangen ble 10 sjekkpunkter systematisk vurdert av de kliniske farmasøytene, se tabell 3.1. «Kilder i bruk» i tabell 3.1 representerer et minstekrav, i tillegg ble ytterlige kilder brukt ved behov og farmasøytene brukte også sin kliniske opparbeidede kompetanse.

Legemiddelrelaterte problemer funnet gjennom legemiddelgjennomgang ble registrert i databasen, fordelt på de 10 kategoriene nevnt i tabell 3.1.

Tabell 3.1: Systematisk sjekkliste brukt ved legemiddelgjennomgang

	Sjekkpunkter	Hva skal undersøkes av farmasøyt?	Kilder til bruk
1.	Legemiddel som må monitoreres	Kontroller om pasienten bruker noen legemidler som må monitoreres, for eksempel: digitoxin, warfarin, perorale teofylliner, karbamazepin, valproat, fenytoin, litium, gentamycin, tobramycin, vankomycin.	SPC
2.	Mindre gunstige legemiddel til eldre	Kontroller om pasienter som er > 65 år bruker mindre gunstige legemiddel til eldre.	Metodebok IMM, START, STOPP, NORGE
3.	Håndteringsproblem	Om pasienten har svelgeproblemer eller sonde og legemiddelet må knuses /deles – kontroller at det går bra. Har pasienten andre håndteringsproblemer med sine legemidler?	SPC, Knuse/deleliste Oslo universitetssykehus, Metodebok IMM, Haandbook of Drug Administration via Enteral Feeding Tubes, informasjon fra legemiddelsamstemmingen
4.	Klinisk relevante interaksjoner	Kontroller om pasientens legemiddel interagerer.	Interaksjonssøk utføres alltid i Legemiddelverkets interaksjonsdatabase, www.legemiddelverket.no Ved behov kan andre interaksjonsdatabaser benyttes som tillegg.
5.	Legemiddel ikke tilpasset pasient	Kontroller om legemiddel og doser er tilpasset den enkeltes pasient med hensyn på nyrefunksjon, leverfunksjon, kontraindikasjoner og andre sykdommer.	Metodebok IMM, SPC, The Renal drug haandbook
6.	Kurlegemiddel	Kontroller om pasienten har kurlegemiddel (for eksempel DVT-profylakse, antibiotika, analgetika)	SPC, behandlingsretningslinjer, metodebok Oslo universitetssykehus
7.	Indikasjon for behandling savnes	Kontroller at pasienten har indikasjon for alle ordinerte legemiddel. Kontroller også at legemiddelets anbefalte behandlingstid ikke overskrides, f.eks. for antibiotika, jern, vitamin B12, folsyre, PPI, legemidler for smerte, antidepressiva og antikoagulantia	SPC, behandlingsretningslinjer, metodebok Oslo universitetssykehus

8.	Ikke optimalt behandlet indikasjon, ubehandlet indikasjon	Kontroller om pasienten savner legemiddel for diagnoser hvor legemiddelbehandling bør foreligge. Kontroller også at progredierende sykdom får adekvat behandling. Kontroller at pasienten <u>ikke</u> blir satt på legemiddel som er registrert under CAVE/legemiddelfølsomhet	Behandlingsretningslinjer, metodebok Oslo universitetssykehus
9.	Legemiddel årsak til bivirkninger, symptom, forandrede labdata	Kontroller om legemiddel kan være årsak til evt. bivirkninger, symptom samt forandrede labverdier.	SPC
10.	Annet	Evt. andre LRP som ikke passer inn under de andre rubrikkene skrives inn, f.eks. kurveføringsfeil eller complianceproblematikk	Prosedyre for kurveføring Oslo universitetssykehus, informasjon fra legemiddelsamstemmingen

3.6.2 Legemiddelrelaterte problemer knyttet til genotypesvar

Legemiddellisten til pasientene som ble registrert i kategoriene PM, IPM, IM og UM av *CYP2D6* ble gjennomgått av farmasøyt Espen Molden og masterstudenten for å vurdere om oppdagede mutasjoner var av klinisk betydning for legemidlene den enkelte pasient hadde brukt før innleggelse. Ved gjennomgang av legemiddellistene ble det sett på om pasientene stod på legemidler som ble omdannet av *CYP2D6*. Det ble registrert legemiddelbruk som på grunn av redusert, inaktiv eller økt effekt av *CYP2D6* kunne føre til legemiddelrelaterte problemer ved økt eller nedsatt effekt av forskrevde legemidler.

3.6.3 Legemiddelrelaterte problemer koblet til innlegglesårsak

Legemiddelrelaterte problemer funnet ved legemiddelgjennomgang hos den enkelte pasient ble vurdert opp mot innlegglesårsak for å avdekke om det kunne være en mulig sammenheng. Vurderingene ble tatt med utgangspunkt i legemiddelgjennomgangene som ble utført ved innleggelse av klinisk farmasøyt. Avdelingsoverlege ved GIMS, OUS, Ullevål Morten Mowe, klinisk farmasøyt Marianne Lea, farmasøyt Espen Molden og masterstudent deltok på vurderingsmøtene. Det var avtalt før vurderingene ble utført at dersom det skulle oppstå uenigheter mellom kliniker og farmasøytene ville kliniker stå for endelig avgjørelse. Legemiddelrelaterte problemer ble kategorisert i tre ulike kategorier:

0 = Usannsynlig sammenheng med innleggesårsak

0 (1) = Ikke nok data tilgjengelig til å kunne ta en endelig vurdering om mulig sammenheng

1 = Mulig sammenheng med innleggesårsak

Legemiddelrelaterte problemer som havnet i kategori 1, mulig sammenheng med innleggesårsak, ble videre sammenlignet med liste over legemidler oppdaget ved legemiddelsamstemming. Det ble registrert om legemidlene involvert i legemiddelrelaterte problemer, med mulig sammenheng med innleggesårsak, ble oppdaget som følge av at det ble utført legemiddelsamstemming. Legemiddelrelaterte problemer i kategori 1 ble delt opp i to underkategorier:

- Mulig sammenheng med innleggesårsak, oppdaget på grunn av legemiddelsamstemming
- Mulig sammenheng med innleggesårsak, oppdaget uavhengig av legemiddelsamstemming

Legemiddelrelaterte problemer funnet ved genotypetesting ble vurdert opp mot innleggesårsak hos pasientene som hadde avvikende fenotype av *CYP2D6*-genet, PM, IPM, IM og UM. Vurderingen ble utført av farmasøyt Espen Molden og masterstudent. LRP koblet til avvikende fenotype i *CYP2D6*-genet ble kategorisert i tre kategorier:

0 = Usannsynlig sammenheng med innleggesårsak

0 (1) = Ikke nok data tilgjengelig til å kunne ta en endelig vurdering om mulig sammenheng

1 = Mulig sammenheng med innleggesårsak

3.7 Dataregistrering

Pasientene ble registrert med studienummer og følgende data ble registrert: alder, kjønn, om legemiddelsamstemming ble utført ved legemiddelintervju eller innhenting av aktuell liste, hvor pasienten ble innlagt fra og bosituasjon før innleggelse, omsorgsnivå i forhold til legemiddelhåndtering (pasient ordnet medisiner selv, pårørende, hjemmesykepleie, sykehjem,

annet), bruk av multidose, innleggesårsak(er) og tidligere sykdomshistorikk hentet fra pasientjournal på sykehuset.

Legemidler ble registrert med administrasjonsform, styrke og dosering benyttet før innleggelse på sykehuset, etter at legemiddelsamstemming hadde blitt utført. Legemidler ble klassifisert om de var registrert som faste legemidler eller behovsmedisin før legemiddelsamstemming, eller om de var faste legemidler eller behovsmedisin oppdaget ved legemiddelsamstemming. Legemidlene ble klassifisert etter Anatomisk terapeutisk kjemisk (ATC) legemiddelregister.

Det ble registrert uoverensstemmelser, funnet ved legemiddelsamstemming, og legemiddelrelaterte problemer, funnet ved legemiddelgjennomgang utført av kliniske farmasøyter, i databasen. Det ble i tillegg til dette registret om legemiddelrelaterte problemer var knyttet til legemidler oppdaget gjennom legemiddelsamstemming.

3.8 Målevariabler og statistiske analyser

Det ble utarbeidet en database i Microsoft Office Excel hvor alle data ble registrert og deskriptive analyser utført.

For å få et uttrykk for hyppighet av uoverensstemmelser i pasientgruppen ble antall uoverensstemmelser per pasient beregnet (gjennomsnitt og median). Andel pasienter med minst én uoverensstemmelse i legemiddellister ble kalkulert. Det ble i tillegg gjort en sammenligning av uoverensstemmelser hos multidosebrukere og pasienter som ikke hadde anvendt multidose for å undersøke om det var signifikant forskjell i antall uoverensstemmelser i legemiddellistene til de to gruppene.

Andelen av LRP som var knyttet til legemidler funnet ved legemiddelsamstemming ble beregnet og oppgitt i prosentandel. LRP som ble vurdert å ha mulig sammenheng med innleggesårsak(er) ble kategorisert, og det ble beregnet hvor stor andel av pasientene dette gjaldt av den totale studiepopulasjonen.

For å få et uttrykk av hyppigheten av de avvikende fenotyper av *CYP2D6*, PM, IPM, IM og UM, ble det kalkulert prosentandel og konfidensintervall av de avvikende fenotYPEkategoriene som ble avdekket i studiepopulasjonen gjennom farmakogenetisk analyse.

Statistiske analyser ble utført ved bruk av programmet IBM SPSS Statistics 22.0®. Spearman korrelasjonsanalyse ble brukt for å undersøke sammenheng mellom økt antall legemidler og økt antall uoverensstemmelser.

To utvalgs t-test ble brukt for å sammenligne antall uoverensstemmelser i gruppen med multidosebrukere og de som ikke hadde brukt multidose før innleggelse. P-verdi $< 0,05$ ble vurdert som statistisk signifikant.

GraphPad Software QuickCalcs ble brukt for å estimere 95 % konfidensintervall (KI) for andelen av pasientene med de ulike CYP2D6-fenotypekategoriene.

4 Resultater

4.1 Pasient-karakteristika

En oversikt over pasientene som ble inkludert i studien er angitt i tabell 4.1. Totalt 120 pasienter ble inkludert i studien, hvorav 60 kvinner og 60 menn. Gjennomsnittsalderen var 75,9 år (median=79), mens aldersspredningen var 27-96 år.

I alt 82 pasienter (68,3 %) håndterte legemidlene sine selv før innleggelsen på sykehuset. 5 pasienter (4,2 %) hadde pårørende som håndterte legemidlene og 20 personer (16,7 %) hadde hjemmesykepleie som administrerte medisineren. De resterende 13 pasienter (10,8 %) bodde på pleieinstitusjon før innleggelse, og fikk hjelp der med håndtering av legemidlene.

59 av pasientene i studien (49,2 %) hadde mer enn én mulig innleggesårsak skrevet opp i sykehusjournal ved innleggelse. Gjennomsnittlig hadde pasientene 1,7 innleggesårsaker (median=1), der spredning var 1-6. De hyppigste innleggesårsakene i studiepopulasjonen var hjertesvikt og pneumoni med 19 tilfeller (15,8 %) av hver. 16 pasienter (13,3 %) ble lagt inn på grunn av dyspné og 12 pasienter (10,0 %) hadde brystmerter som innleggesårsak.

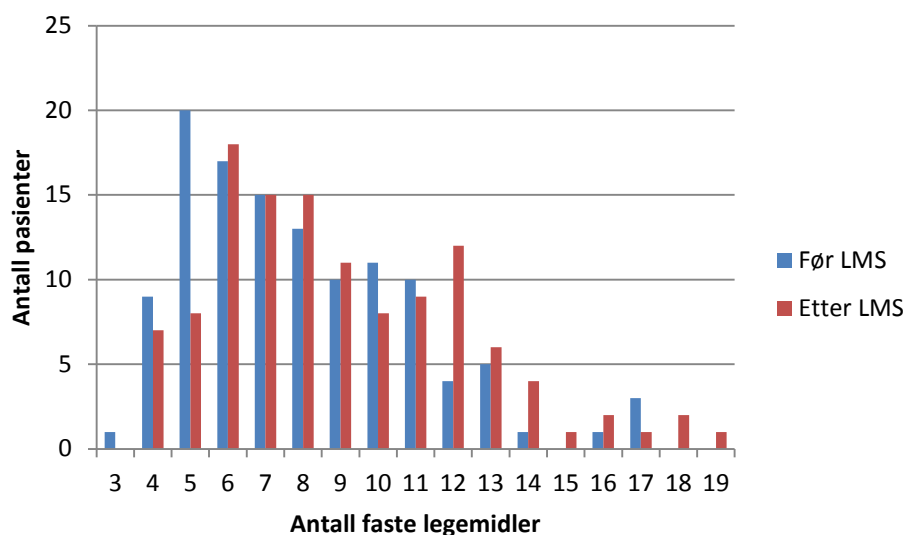
Pasientene som deltok i studien hadde i gjennomsnitt 8 tidligere diagnoser (median=5) oppført i inntaksjournalen. De vanligste diagnosene fra tidligere sykdomshistorikk var hypertensjon (54,2 %), diabetes (34,2 %) og atrieflimmer (32,5 %).

Tabell 4.1: Demografisk data for pasientgruppen basert på opplysninger ved innleggelse

Totalt antall pasienter med i studien	120
Kjønn – antall pasienter (%)	
Kvinner	60 (50,0)
Menn	60 (50,0)
Populasjonens alder, år	
Gjennomsnitt	75,4
Median	79
Min, maks	27, 96
Håndtering av legemidler før innleggelse – antall pasienter (%)	
Ordnet legemidler selv	82 (68,3)
Pårørende	5 (4,2)
Hjemmesykepleie	20 (16,7)
Sykehjem	12 (10,0)
Annet	1 (0,8)
Antall årsaker til innleggelse hos pasientene	
Gjennomsnitt	1,7
Median	1
Min, max	1, 6
Frekvente årsaker til innleggelse – antall pasienter (%)	
Hjertesvikt	19 (15,8)
Pneumoni	19 (15,8)
Dyspné	16 (13,3)
Brystsmerter	12 (10,0)
Nedsatt allmenntilstand	11 (9,2)
Smerter	8 (6,7)
Falltendens	8 (6,7)
Antall diagnoser hos pasientene	
Gjennomsnitt	8
Median	5
Min, max	1, 11
De mest frekvente diagnosene – antall pasienter (%)	
Hypertensjon	65 (54,2)
Diabetes	41 (34,2)
Atrieflimmer	39 (32,5)
Osteoporose	25 (20,8)
Cancer	25 (20,8)
Hjerteinfarkt	21 (17,5)
Hjerneslag	19 (15,8)
Hjertesvikt	18 (15,0)
Nyresvikt	16 (13,3)
Osteoporose	14 (11,7)
Hypertyreose	13 (10,8)
Lungeemboli	11 (9,2)
Hyperkolesterolemi	10 (8,3)
Kroniske smerter	10 (8,3)

4.2 Forskrevne legemidler

Figur 4.1 viser fordelingen av antall faste legemidler oppført i studiepopulasjonen på sykehuset før og etter legemiddelsamstemming ble utført. Totalt var de 120 pasientene ført opp på 954 faste legemidler før samstemming og 1076 faste legemidler etter samstemmingen var utført.



Figur 4.1: Antall faste legemidler i studiepopulasjonen fordelt på antall pasienter, før og etter legemiddelsamstemming ble utført.

I gjennomsnitt stod pasientene oppført med 8,0 (median=7) faste legemidler ved innleggelse før legemiddelsamstemming og 9,0 (median=8) faste legemidler ved innleggelse etter at legemiddelsamstemmingen hadde blitt utført

De 12 mest frekvente legemidlene som pasientgruppen hadde brukt fast før innleggelse på sykehuset vises i tabell 4.2. De tre mest brukte faste legemidlene var metoprolol (47,5 %), paracetamol (46,7 %) og zopiklon (39,2 %).

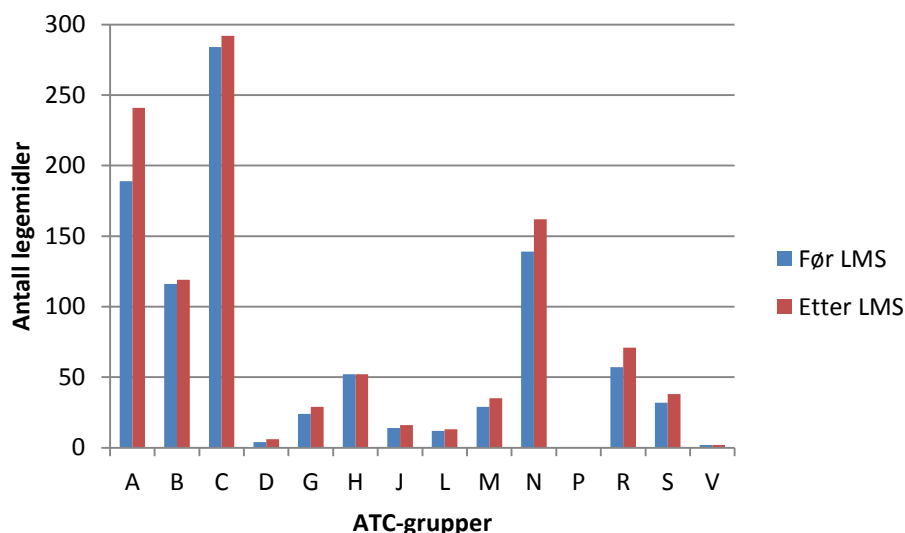
Tabell 4.2: De mest brukte faste legemidlene i pasientgruppen etter at legemiddelsamstemming hadde blitt utført.

ATC-kode	Virkestoff	Antall pasienter (%)
C07A B02	Metoprolol	57 (47,5)
N02B E01	Paracetamol	56 (46,7)
N05C F01	Zopiklon	47 (39,2)
B01A C06	Acetylsalisylsyre	46 (38,3)
A06A D11	Laktulose	43 (35,8)
A02B C02	Pantoprazol	32 (26,8)
A12A X-	Kalsium	31 (25,8)
C10A A01	Simvastatin	27 (22,5)
C03C A01	Furosemid	26 (21,7)
C03C A02	Bumetanid	26 (21,7)
A11E A-	Vitamin B-kompleks	26 (21,7)
B01A A03	Warfarin	23 (19,2)

Gjennom legemiddelsamstemming ble det avdekket 208 legemidler i studiepopulasjonen som hadde blitt brukt fast før sykehusoppholdet, men som ikke var registrert på pasientene ved innleggelse. De fem legemidlene som flest pasienter hadde brukt fast før innleggelsen, men som ikke hadde blitt registrert var laktulose (12 pasienter, 10,0 %), vitamin B-kompleks (11 pasienter, 9,2 %), paracetamol (7 pasienter, 5,8 %), kombinasjonspreparat av paracetamol og kodein (6 pasienter, 5 %) og zopiklon (6 pasienter, 5 %).

Fordelingen av de faste legemidlene i ulike anatomiske grupper, dvs. ATC-koder på første nivå, før og etter legemiddelsamstemming vises i figur 4.2. Det ble registrert 136 flere faste legemidler totalt i studiepopulasjonen etter legemiddelsamstemming. Den anatomiske gruppen som hadde størst forskjell i antall faste legemidler var ATC-gruppe A (fordøyelsesorganer og stoffskifte) med en økning på 62 legemidler (45,6 %). ATC-gruppene N (nervesystemet) og R (respirasjonsorganer) hadde også stor økning i antall faste legemidler etter legemiddelsamstemming med 23 (16,9 %) og 14 (10,3 %) flere legemidler registrert. I ATC-gruppene H (hormoner til systemisk bruk, ekskl. kjønnshormoner og insulin) og V (varia) var det like mange faste legemidler registrert før og etter legemiddelsamstemming. Etter legemiddelsamstemming var det ikke registrert færre faste legemidler i noen av ATC-gruppene enn det var registrert før legemiddelsamstemming.

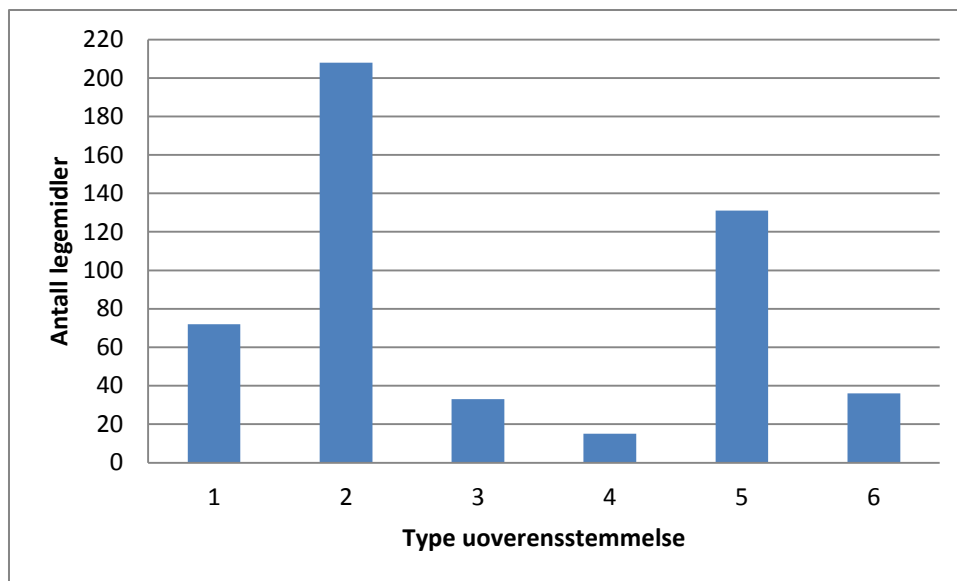
Ingen av de 120 pasientene stod på faste legemidler i ATC-gruppe P (antiparasitære midler, insekticider og insektmidler) før eller etter legemiddelsamstemming.



Figur 4.2: Fordeling av antall faste legemidler i de ulike ATC-gruppene, første nivå, før og etter legemiddelsamstemming ble utført.

4.3 Forekomst og typer av uoverensstemmelser

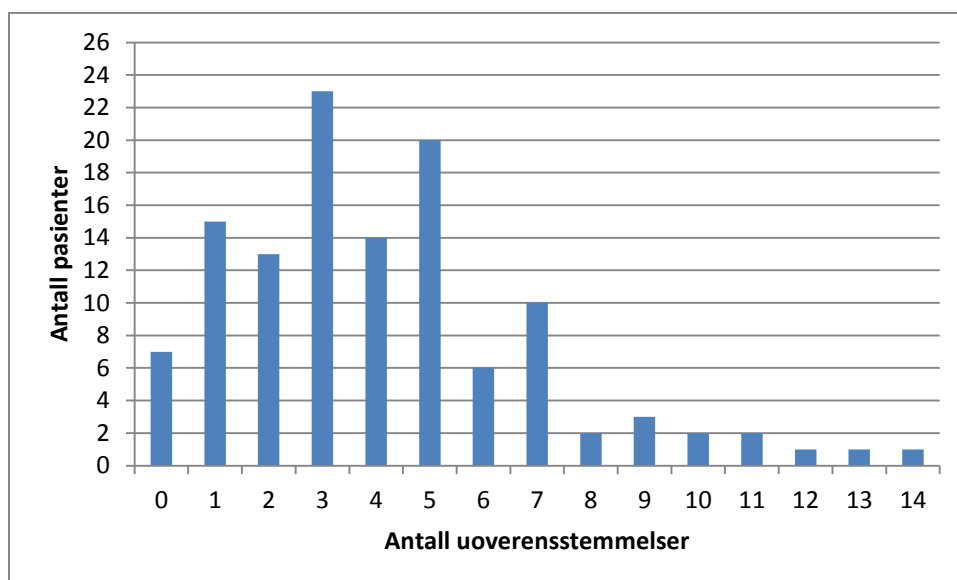
Totalt ble det avdekket 496 uoverensstemmelser hos de 120 pasientene i studien. Figur 4.3 viser en oversikt over hvor mange legemidler som ble funnet i de ulike kategoriene for uoverensstemmelser. 72 av uoverensstemmelsene (14,5 %) var legemidler som pasientene stod oppført på ved innleggelse, men som ikke hadde blitt brukt. 208 legemidler (41,9 %) hadde blitt brukt før innleggelse, men var ikke blitt registrert i legemiddellisten. 33 legemidler (6,7 %) hadde blitt registrert på pasientenes legemiddellister med avvikende styrke fra reel styrke som hadde blitt brukt før innleggelse. 16 legemidler (3,2 %) var registrert med feil administrasjonsform. Dosering var avvikende ved 131 legemidler (26,4 %), mens det ble funnet avvik i doseringstidspunkt ved 36 legemidler (7,3 %).



Figur 4.3: Antall legemidler knyttet til de ulike typene av uoverensstemmelser funnet ved legemiddelsamstemming. 1= legemiddel er oppført på kurven, men pasienten bruker det ikke, 2= legemiddel er ikke oppført på kurven, men pasienten bruker det, 3= avvikende styrke mellom kurve og innhentet liste, 4= avvikende administrasjonsform mellom kurve og innhentet liste, 5= avvikende dosering mellom kurve og innhentet liste, 6= avvikende doseringstidspunkt mellom kurve og innhentet liste.

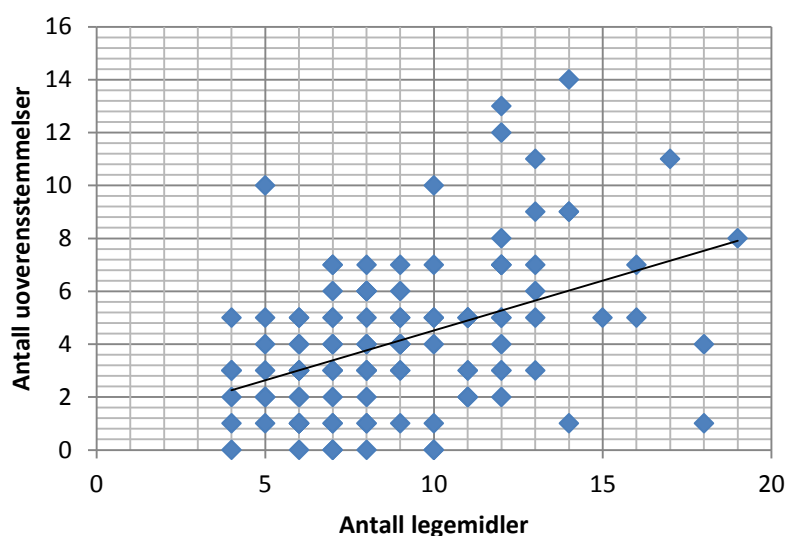
Det ble avdekket uoverensstemmelser i legemiddellisten til 113 av 120 pasienter (94,2 %).

Det ble avdekket mellom 0 og 14 uoverensstemmelser hos den enkelte pasient gjennom legemiddelsamstemming. I gjennomsnitt hadde pasientene 4,13 uoverensstemmelser hver (median=4). Figur 4.4 viser hvordan uoverensstemmelsen var fordelt i studiepopulasjonen.



Figur 4.4: Fordeling av antall pasienter med ulike antall påviste uoverensstemmelser funnet ved legemiddelsamstemming.

Det ble observert en større prosentandel av pasienter med uoverensstemmelser i legemiddellistene i denne studien enn i tidligere studier utført på Generell indremedisinsk sengepost ved OUS (33, 62). Det ble derfor sett på om det var en mulig sammenheng mellom antall faste legemidler og antall uoverensstemmelser. Figur 4.4 viser en oversikt over sammenheng mellom antall faste legemidler og antall uoverensstemmelser per pasient, funnet ved denne studien. Korrelasjonsanalyse viste at det var en statistisk signifikant sammenheng mellom økt antall legemidler og økt antall uoverensstemmelser ($r^2 = 0,189$, $p < 0,0001$).



Figur 4.5: Sammenheng mellom antall faste legemidler etter legemiddelsamstemming og antall påviste uoverensstemmelser. Den lineære trendlinjen er lagt til for å illustrere sammenheng, men korrelasjonsanalysen ble utført ved Spearman test ($r^2 = 0,189$, $p < 0,001$).

4.4 Multidosebrukere

En oversikt over pasientgruppene med og uten multidose før innleggelse på sykehuset er angitt i tabell 4.3. Gjennomsnittsalderen hos multidosebrukerne var 77,1 år (median=85), mens i pasientgruppen som ikke hadde brukt multidose før innleggelse var gjennomsnittsalder 75 år (median=78,5). 26 av pasientene (21,7 %) som deltok i studien brukte multidose før innleggelse på sykehuset. 15 av multidosebrukerne (57,7 %) var kvinner. Blant de 94 pasientene som ikke hadde brukt multidose var det 45 kvinner (47,9 %).

Før legemiddelsamstemmingen ble utført var det registrert 9,4 faste legemidler hos multidosebrukerne i gjennomsnitt (median=9), med spredning på 5-17. Pasientene som ikke

hadde anvendt multidose hadde før samstemming hadde gjennomsnittlig 7,5 faste legemidler registrert (median=7), spredning 3-17.

Legemiddelsamstemming førte til at det ble avdekket flere faste legemidler hos pasientene i begge gruppene enn det var gitt uttrykk for før legemiddelsamstemmingen ble utført. Etter legemiddelsamstemming hadde multidosebrukerne 10,3 faste legemidler i gjennomsnitt registrert på legemiddellistene (median=9). Dette tilsvarte en økning på gjennomsnittlig 0,9 legemidler per person. Pasientene som ikke hadde brukt multidose hadde 8,6 faste legemidler i gjennomsnitt på legemiddellistene (median=8) etter samstemming, som tilsvarte en økning på 1,1 legemidler i gjennomsnitt per pasient i gruppen.

Det ble avdekket totalt 93 uoverensstemmelser i legemiddellistene til pasientene som hadde brukt multidose før innleggelse. Dette tilsvarer et gjennomsnitt på 3,6 uoverensstemmelser per person (median=3), med en spredning på 1-11. I pasientgruppen som ikke hadde brukt multidose ble det avdekket 403 uoverensstemmelser gjennom legemiddelsamstemming. Gjennomsnittlig antall uoverensstemmelser per person var 4,3 (median=4), og spredningen var 0-14. T-test viste at det ikke var en signifikant forskjell i antall uoverensstemmelser funnet hos multidosebrukere i forhold til pasientgruppen som ikke brukte multidose ($p=0,27$).

Det ble avdekket 11,5 potensielle LRP gjennomsnittlig per pasient gjennom legemiddelgjennomgang hos multidosebrukerne, mens gjennomsnittet for antall LRP per pasient i den andre gruppen var 11,3. Hos multidosebrukerne var median av antall registrerte LRP 11,5, med en spredning på 2-20. I pasientgruppen som ikke hadde anvendt multidose var median 11 og spredningen 2-27.

Tabell 4.3: Demografisk data for pasienter med og uten multidose før sykehusinnleggelsen.

	Pasienter med multidose	Pasienter uten multidose
Alder (år)		
Gjennomsnitt	77,1	75,0
Median	85	78,5
Min, max	27, 95	36, 96
Kjønn		
Antall kvinner (%)	15 (57,7)	45 (47,9)
Antall menn (%)	11 (42,3)	49 (52,1),
Faste legemidler før legemiddelsamstemming		
Totalt	245	709
Gjennomsnitt per pasient	9,4	7,5
Median	9	7
Min, max	5, 17	3, 17
Faste legemidler etter legemiddelsamstemming		
Totalt	268	808
Gjennomsnitt	10,3	8,6
Median	9	8
Min, max	6, 19	4, 18
Antall uoverensstemmelser		
Totalt	93	403
Gjennomsnitt per pasient	3,6	4,3
Median	3	4
Min, max	1, 11	0, 14
Antall legemiddelrelaterte problemer		
Totalt	299	1008
Gjennomsnitt per pasient	11,5	11,3
Median	11,5	11
Min, max	2, 20	2, 27

4.5 Forekomst av legemiddelrelaterte problemer

Legemiddelrelaterte problemer som ble avdekket gjennom legemiddelgjennomgang ble registrert i 10 ulike kategorier (se tabell 4.4). Totalt 1359 potensielle legemiddelrelaterte problemer ble avdekket i studiepopulasjonen. Det ble avdekket LRP hos alle 120 pasientene. Spredning i antall LRP i pasientgruppen var på 2-27, med et gjennomsnitt på 11,3 og median på 11.

Tabell 4.4 viser klassifisering av de legemiddelrelaterte problemene som ble funnet ved legemiddelgjennomgang og hyppigheten av problemene, både i antall legemidler som var involvert og hvor mange pasienter de ulike problemene var fordelt hos.

Tabell 4.4: Antall påviste legemiddelrelaterte problemer (LRP), antall tilfeller av det enkelte LRP og antall pasienter involvert i hver LRP-kategori. Dataene er basert på legemiddelgjennomgang utført av klinisk farmasøyt (ikke masterstudent).

Type LRP	Antall tilfeller	Antall pasienter (%)	Andel av totalt antall LRP i %
Ikke optimalt behandlet indikasjon/ ubehandlet indikasjon	393	118 (98,3)	28,9
Klinisk relevant interaksjon	265	78 (65,0)	19,5
Legemiddel årsak til bivirkning, symptom, forandring av labdata	235	102 (85,0)	17,3
Indikasjon for behandling mangler	163	87 (72,5)	12,0
Mindre gunstig legemiddel	91	26 (21,7)	6,7
Dose/legemiddel ikke tilpasset pasient	82	49 (40,8)	6,0
Kurlegemiddel	71	53 (44,2)	5,2
TDM-legemiddel	47	42 (35,0)	3,5
Håndteringsproblem	4	3 (2,5)	0,3

Det hyppigste legemiddelrelaterte problemet som ble funnet i studien var «ikke optimalt behandlet indikasjon/ubehandlet indikasjon». Hele 393 indikasjoner ble registrert som ikke optimalt behandlet eller ubehandlet, og utgjorde 28,9 % av de legemiddelrelaterte problemene. 118 pasienter (98,3 %) var involvert i denne kategorien. Gjennomsnittet for denne gruppen var 3,33 indikasjoner som ikke var optimalt behandlet eller ubehandlet. Medianen var 3, og spredningen på antall indikasjoner var 1-7.

I tillegg til «ikke optimalt behandlet indikasjon/ubehandlet indikasjon» var «klinisk relevante interaksjoner», «legemiddel årsak til bivirkning, symptomer eller forandring av labdata» og «indikasjon for behandling mangler» legemiddelrelaterte problemer som ble avdekket hos mer enn 50 % av pasientene i studien.

265 legemidler (19,5 %) var involvert i klinisk relevante interaksjoner. Totalt 78 pasienter (65,0 %) hadde klinisk relevante interaksjoner knyttet til legemidlene de stod på ved innleggelse. De klinisk relevante interaksjonene ble ikke kategorisert etter type interaksjon. Kun én pasient hadde bare ett legemiddel involvert i en interaksjon, dette var interaksjon mellom røyk og olanzapin. For de andre 77 pasientene var flere legemidler involvert i interaksjonene.

Håndteringsproblemer var det legemiddelrelaterte problemet som ble knyttet til færrest av legemidlene hos pasientene i studien. Det ble avdekket 4 legemiddelrelaterte problemer (0,3 %) knyttet til håndteringsproblemer av legemidler fordelt på 3 pasienter (2,5 %).

Av de 1359 legemiddelrelaterte problemene som ble avdekket ble 99 LRP (7,3 %) avdekket som følge av identifiserte uoverensstemmelser funnet ved legemiddelsamstemming.

4.5.1 CYP2D6-genetikk og legemiddelrelaterte problemer

Gjennom farmakogenetisk analyse ble det oppdaget variantalleler i *CYP2D6*-genet som kodet for fenotypene PM, IPM, IM og UM hos 25 av de inkluderte pasientene (20,8 %). Forekomst av ulike variantalleler i *CYP2D6*-genet i studiepopulasjonen er vist i tabell 4.5.

Tabell 4.5: Hyppighet av variantalleler i *CYP2D6* funnet ved farmakogenetisk analyse.

Fenotype	Variantallel	Antall pasienter variantallel (%)
IM	*5/*9	1 (1,7)
	*41/*41	1 (0,8)
IPM	*4/*41	2 (1,7)
	*3/*41	2 (1,7)
	*9/*41	1 (0,8)
	*41/*4	1 (0,8)
PM	*4/*4	10 (8,3)
	*4/*5	4 (3,3)
UM	*1/*1X2	2 (1,7)

Fordelingen av pasientenes avvikende CYP2D6-fenotyper, som ble avledet fra påvist genotype, er vist i tabell 4.5.

Tabell 4.6: Forekomst og andel av pasienter med avvikende fenotyper av *CYP2D6*.

Fenotype	Antall pasienter	Andel, % (95 % KI)
PM	14	11,7 (7,0-19,0)
IPM	6	5,0 (2,0-11,0)
IM	3	2,5 (0,5-7,0)
UM	2	1,7 (0,8-6,0)

Den hyppigste fenotypen av *CYP2D6* som var avvikende var PM med 14 tilfeller som tilsvarer 11,7 % av studiepopulasjonen. 6 pasienter (5 %) var IPM, 3 pasienter (2,5 %) var IM og 2 pasienter (1,7 %) var UM av *CYP2D6*.

Fem virkestoff som omdannes av *CYP2D6* ble avdekket ved gjennomgang av legemiddellistene til pasientene som hadde avvikende fenotype i det aktuelle enzymet. Tabell 4.7 viser forekomst av de fem virkestoffene i studiepopulasjonen og i de avvikende fenotypene. En detaljert oversikt over den enkelte pasients legemiddelbruk i gruppen med variantalleler i *CYP2D6*-genet som kodet for avvikende fenotype ble utformet i tillegg til tabell 4.7 (vedlegg VII).

Tabell 4.7: Bruk av legemidler som i betydelig grad omdannes av *CYP2D6* blant den totale studiepopulasjonen og de inkluderte pasientene jamfør ulike avvikende fenotypegrupper.

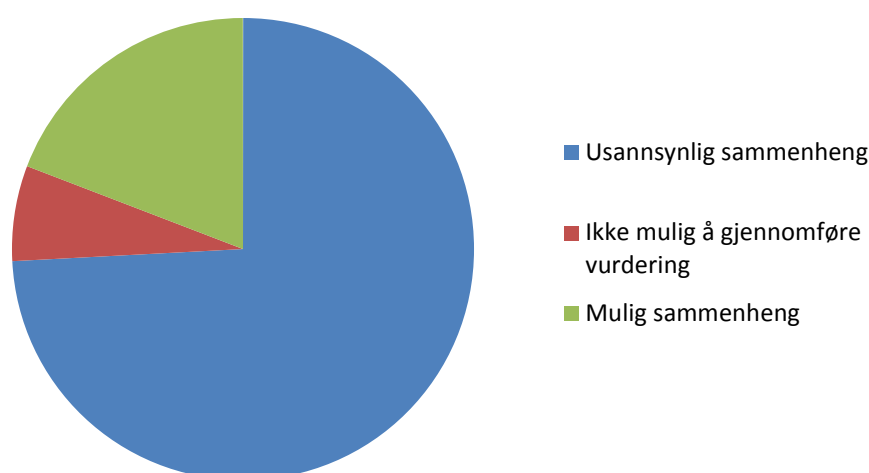
Virkestoff	Antall brukere totalt (%)	PM, n (%)	IPM, n (%)	IM, n (%)	UM, n (%)
Metoprolol	57 (47,5)	5 (35,7)	3 (50)	1 (33,3)	0 (-)
Karvedilol	5 (4,2)	0 (-)	1 (16,7)	1 (33,3)	0 (-)
Kodein	12 (10,0)	3 (21,4)	0 (-)	0 (-)	1 (50)
Oksykodonhydroklorid	14 (11,7)	3 (21,4)	1 (16,7)	0 (-)	1 (50)
Tramadol	6 (5,0)	1 (7,1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)

Det ble avdekket 21 legemiddelrelaterte problemer som konsekvens av at legemidlene omdannes i *CYP2D6*, fordelt på 18 av de 25 pasientene med avvikende fenotype av *CYP2D6*. Problemene var relatert til bruk av metoprolol (9 tilfeller), oksykodonhydroklorid (5 tilfeller), kodein (4 tilfeller), karvedilol (2 tilfeller) og tramadol (1 tilfelle), som vist i tabell 4.7. De resterende 7 pasientene som hadde avvikende fenotype av *CYP2D6* hadde ikke registrerte legemidler i legemiddellistene som metaboliseres av *CYP2D6*.

Det var blant annet et tilfelle med en pasient som var PM, og som var under palliativ behandling, med oksykodonhydroklorid som eneste smertelindrende legemiddel. På grunn av defekte *CYP2D6*-gener fikk ikke denne pasienten tilstrekkelig smertestillende behandling ved bruk av oksykodonhydroklorid, og den sviktende behandlingen ble registrert som et LRP.

4.6 Innleggelse som følge av LRP

Ved gjennomgang av pasienten, for å se om innleggingsårsak kunne ha en mulig sammenheng med registrerte LRP, ble det funnet at 23 pasienter (19,2 %) hadde innleggingsårsak som kunne ha en mulig sammenheng med LRP avdekket gjennom legemiddelgjennomgang. I 8 tilfeller (6,7 %) var det ikke mulig å ta en endelig beslutning om LRP kunne kobles til innleggelse på grunn av manglende/utilstrekkelig informasjon om pasientens sykdomsbilde. 89 pasienter (74,2 %) hadde innleggingsårsak der det var usannsynlig at det var en sammenheng med legemiddelrelaterte problemer avdekket ved legemiddelgjennomgang.



Figur 4.6: Fordeling av pasientene i studien fordelt i kategoriene usannsynlig, ikke mulig å vurdere og mulig sammenheng mellom innleggingsårsak og LRP avdekket under legemiddelgjennomgang.

Av de 23 tilfellene der innleggingsårsak kunne ha en mulig sammenheng med LRP var det 5 tilfeller (21,7 %) der de involverte legemidlene, eller den faktiske bruken av dem, ble avdekket gjennom legemiddelsamstemming. Kun legemidler der faktisk bruk, avdekket gjennom LMS, var avvikende og avgjørende for at legemiddelet ble klassifisert som et LRP ble tatt med i denne kategorien.

4.6.1 Innleggelse som følge av genetisk avvikende CYP2D6-fenotype

Av de 25 pasientene som fikk påvist en CYP2D6-genotype som kodet for avvikende fenotype var det 4 pasienter (16 %) som ble behandlet med legemidler ved innkomst som kunne kobles til mulig sammenheng med innleggingsårsak. To av disse pasientene hadde allerede LRP som hadde blitt vurdert å ha mulig sammenheng med innleggingsårsak, mens de resterende to pasientene hadde LRP som var klassifisert som «usannsynlig sammenheng» med innleggingsårsak frem til det ble gjennomgått resultatet fra den farmakogenetiske analysen. Blant de fire pasientene der avvikende CYP2D6-fenotype kunne ha en mulig sammenheng med innleggingsårsak, var 1 UM, 1 IPM og 2 PM. De to pasientene, som ikke hadde avdekket LRP med mulig sammenheng med innleggingsårsak før analysesvar fra CYP2D6-genotyping forelå, var begge PM. Den ene av disse to pasientene ble innlagt med sterke rygg smerter, som var kjent og behandlet før innleggelsen. Pasienten ble ved innkomst utelukkende behandlet med smertestillende preparater (oksykodonhydroklorid) som bioaktiveres gjennom *CYP2D6*, og han fikk dermed ikke smertelindrende effekt. Den andre pasienten ble innlagt med dyspné, hadde kjent KOLS, og ble behandlet med metoprolol 200mg daglig mot hjertesvikt. Ved to defekte gener i *CYP2D6* (PM) øker metoprololkonsentrasjonen med om lag fem ganger, noe som betyr at pasienten i realiteten ble eksponert for metoprolol før innleggelse i en dose tilsvarende 1000mg daglig.

Hos 4 pasienter (16 %) av gruppen med avvikende CYP2D6-fenotype var det ikke nok informasjon tilgjengelig til å kunne ta en endelig vurdering på om legemidler omdannet av *CYP2D6* kunne ha en mulig sammenheng med innleggingsårsak. To av disse pasientene hadde LRP fra tidligere vurderinger som ble ansett å ha «usannsynlig sammenheng med innleggingsårsak», de resterende to pasientene hadde manglende informasjon til å kunne ta en endelig beslutning på om LRP kunne ha en sammenheng med innleggelse.

5 Diskusjon

I denne studien ble det avdekket at over 9 av 10 pasienter med kompleks behandling innlagt på Generell indremedisinsk sengepost (GIMS) ved OUS, Ullevål, hadde uoverensstemmelser i sine legemiddellister. Dette er en høyere pasientandel enn observert i tidligere studier ved samme sted, der uoverensstemmelser ble avdekket hos ca. 7 av 10 av pasienter (33, 62). En vesentlig forskjell mellom de to tidligere studiene og denne studien, er at inklusjonskriterier i sistnevnte studie omfattet bruk av minst 4 faste legemidler fra minimum 2 ATC-grupper ved innleggelse. I de to tidligere studiene ved GIMS, som ikke hadde krav til omfang/type legemiddelbruk, var gjennomsnittlig antall faste legemidler etter samstemming ca. 5 og 5,6 ved innleggelse på sykehuset (33, 62). Til sammenligning var gjennomsnittlig antall faste legemidler ved innleggelse i denne studien ca. 9. En mer omfattende legemiddelbruk sammenlignet med de to forrige er derfor sannsynlig årsak til at en større andel pasienter hadde uoverensstemmelser i denne studien.

Det ble i de tidligere studiene funnet median på 1 og 2 i antall uoverensstemmelser per pasient (33, 62), mens i denne studien var medianen 4. Ettersom antall faste legemidler var et inklusjonskriterium i denne studien er det grunn til å anta at kravet om antall faste legemidler var avgjørende for den høye forekomsten av uoverensstemmelser. Det ble, blant de inkluderte pasientene, funnet en signifikant korrelasjon mellom antall legemidler og antall uoverensstemmelser. Høyere antall legemidler i denne studien er derfor trolig årsaken til at det også ble avdekket flere uoverensstemmelser per pasient enn i de tidligere studiene på GIMS.

Den mest frekvente typen uoverensstemmelse, som utgjorde ca. 40 % av de avdekkede tilfellene, var at pasientene hadde brukt et legemiddel før innleggelse som ikke var registrert i pasientkurven på sykehuset. Dette var også den mest frekvente typen av uoverensstemmelser i de tidligere studiene til Lea og Barstad, der denne kategorien utgjorde ca. 50 % av totalt antall uoverensstemmelser som ble avdekket (33, 62). Dette viser at en stor andel av uoverensstemmelser som avdekkes ved legemiddelsamstemminger omhandler legemidler som ikke er registrert ved innleggelse på sykehuset. Manglende informasjon om legemidler brukt før innleggelse kan potensielt føre til behandlingssvikt ved allerede behandlede sykdommer som kan få alvorlige konsekvenser for pasienten. Det ble ikke utført relevansvurdering av identifiserte uoverensstemmelser i denne studien. Det er derfor ikke mulig å si hvor mange av

uoverensstemmelsene som potensielt kunne ført til økt sykелighet eller død, dersom faktisk bruk ikke hadde blitt avdekket gjennom legemiddelsamstemming. Dersom legemiddelliste registrert ved innleggelse er basert på liste fra fastlege er det fare for at legemidler som er forskrevet av annen lege, eller som er kjøpt reseptfritt, ikke kommer med i pasientkurven på sykehuset. En tidligere studie utført på primærapotek viste at en stor andel pasienter får forskrevet legemidler fra minst to ulike leger (6). Legemiddelliste fra fastlegen kan derfor, i enkelte tilfeller, ikke være tilstrekkelig alene for å kartlegge pasientens faktiske legemiddelbruk før innleggelse.

I studien ble det undersøkt i hvilken grad antallet faste legemidler i ATC-grupper på første nivå endret seg fra før til etter utført legemiddelsamstemming. Det var størst økning i ATC-gruppe A: «Fordøyelsesorganer og stoffskifte». Etter samstemming viste det seg at de 120 pasientene totalt hadde brukt 52 flere legemidler i denne ATC-gruppen enn det som var registrert i legemiddellistene på sykehuset ved innkomst. Dette kan skyldes at mange av legemidlene som hadde blitt brukt fra denne gruppen selges reseptfritt på apotek. Dersom legemiddelet er kjøpt uten resept er det kun pasienten selv som har grunnlag for å vite hvilke preparater som har blitt brukt, med mindre pasienten opplyser fastlege, og eventuelt annet helsepersonell, om dette. Hvis legemiddellisten som blir registrert ved innleggelse på sykehuset tar utgangspunkt i fastlegens forskrivninger er det en stor risiko for at denne gruppen legemidler ikke blir avdekket. Legemidlene som ble avdekket i ATC-gruppe A var i hovedsak legemidler brukt i behandling mot treg mage/forstoppelse. Ved manglende informasjon om bruk av legemidler i denne kategorien kunne klinisk konsekvens blitt at pasientene opplevde forstoppelsesplager under sykehusoppholdet. I tilfeller der pasientene hadde opplevd forstoppelsesproblematikk ville det mest sannsynlig ha blitt oppdaget av helsepersonell på sykehuset, og aktuell behandling ville blitt startet opp. Likevel vil avdekket bruk av legemidler i ATC-gruppe A, gjennom legemiddelsamstemming, kunne forebygge unødvendige plager for pasienten under sykehusoppholdet.

Det ble videre undersøkt om det var forskjeller i antall uoverensstemmelser hos pasienter som anvendte multidose før innleggelse sammenlignet med de som ikke hadde brukt multidose. Hypotesen var at multidose-pasienter hadde bedre oversikt over sine legemidler ved innkomst, og dermed færre uoverensstemmelser enn andre pasienter. Det ble ikke funnet en signifikant forskjell i antall uoverensstemmelser mellom de to gruppene ($p=0,27$), men det ble

observert en tendens til at de som brukte multidose hadde færre uoverensstemmelser enn de som ikke hadde anvendt multidose før innleggelsen, med ca. ett avvik mindre i gjennomsnitt (median =1) per pasient. Det var stor variasjon i størrelse på de to gruppene som ble sammenlignet (26 multidosebrukere vs. 94 ikke-brukere), og kombinert med en stor spredning i antall uoverensstemmelser innad i de to gruppene, kan dette ha ført til at forskjellen som ble funnet ikke var statistisk signifikant. Observasjonen samsvarer imidlertid med en tidligere studie, der det ble funnet en signifikant nedgang i antall uoverensstemmelser etter at multidose ble innført (14). En annen norsk studie av Bakken og medarbeidere fant uoverensstemmelser i legemiddellistene hos ca. 1/4 av multidosebrukere (13), som er vesentlig lavere enn i denne studien der minst én uoverensstemmelse ble identifisert hos samtlige av multidosebrukerne. Mens studien til Bakken et al. sammenlignet ordinasjonskort fra multidoseapotek og fastlegens legemiddelliste for å avdekke uoverensstemmelser ble det i denne studien både avdekket uoverensstemmelser knyttet til bruk av resptfrie legemidler og reseptbelagte legemidler. Uansett viser vår studie at multidosebrukere også har risiko for uoverensstemmelser, så legemiddelintervju bør utføres hos denne pasientgruppen, i likhet med andre pasienter, for å sikre en komplett oversikt over deres legemiddelbruk ved sykehusinnleggelse.

Kliniske farmasøyter utførte legemiddelgjennomgang på samtlige pasienter som deltok i studien, som en del av doktorgradstudien til Marianne Lea. Det ble registrert 1359 potensielle legemiddelrelaterte problemer (LRP) i disse legemiddelgjennomgangene. I alt 99 (7,3 %) av de identifiserte LRP var knyttet til bruken av legemidler avdekket gjennom legemiddelsamstemmingene. Dette funnet illustrer godt at det er nødvendig å utføre samstemming i forkant av legemiddelgjennomgang for å sikre at potensielle LRP oppdages i så stor grad som mulig.

I 2002 ble det utført en studie på fem sykehus i Norge for å avdekke LRP hos sykehuspasienter. Studien fant LRP hos 4 av 5 pasienter som deltok i studien (37). I vår studie ble det avdekket ett eller flere LRP hos samtlige pasienter som ble inkludert. Dette på at en stor andel av sykehuspasienter i Norge har LRP, men det er begrenset kunnskap her til lands hvor hyppig påviste LRP faktisk er en mulig årsak til selve innleggelsene hos ulike pasientgrupper. Det ble derfor i denne studien vurdert om LRP oppdaget gjennom legemiddelgjennomgang kunne ha en mulig sammenheng med innleggesårsak.

I ca. 20 % av tilfellene vurderte den tverrfaglige arbeidsgruppen at LRP kunne ha mulig sammenheng med innlegglesårsaken(e). I 5 av i alt 25 tilfeller der LRP ble vurdert som mulig sammenheng med innlegglesårsak var bruken av ett eller flere av de involverte legemidlene avdekket gjennom legemiddelsamstemming. Dette viser at legemiddelsamstemming kan bidra med informasjon av stor betydning for behandlende lege å ha være klar over ved vurdering av pasientens helsetilstand og behandling.

En tidligere studie har anslått at om lag 10 % av sykehusinnleggelser av eldre i Norge skyldes LRP (42). Studier fra indremedisinske sengeposter i Norge og Sverige indikerer videre at ca. 5-10 % av sykehusinnleggelser skyldes feil legemiddelbruk (1). I denne studien ble det funnet en høyere andel pasienter der innlegglesårsak(er) ble koblet som mulig sammenheng med LRP enn tidligere studier viser. Forskjellen mellom studiene kan skyldes ulike instrumenter, prosedyrer og «krav» for å vurdere en årsakssammenheng. Blant annet opererte vi i denne med «mulig» sammenheng som definisjon på positivt funn, mens tidligere studier ofte har benyttet «sannsynlig» sammenheng som definisjonsgrunnlag. En høyere andel pasienter med positiv årsakssammenheng mellom LRP og innleggelse i vårt materiale kan imidlertid også skyldes inklusjon av pasienter med mer kompleks legemiddelbehandling enn i tidligere studier. Pasientene som deltok i denne studien var spesielt utsatt for LRP, ettersom det var et krav om minst fire faste legemidler fra minst to ulike ATC-grupper ved innleggelse, som medførte mange lange og komplekse legemiddellister. Uavhengig av forskjellene mellom studiene, er det liten tvil om at en betydelig andel av sykehusinnleggelser kan forebygges dersom legemiddelbehandlingen hos eldre regelmessig gjennomgås og kvalitetssikres.

Det ble avdekket at ca. 1 av 5 pasienter hadde en CYP2D6-genotype som koder for avvikende fenotype/metabolisme via dette enzymet. Hos 18 av disse pasientene (n=25) ble det avdekket i alt 21 LRP som følge av avvikende CYP2D6-fenotype. Fira av pasientene hadde LRP som følge av avvikende CYP2D6-fenotype som ble antatt å ha mulig sammenheng med innlegglesårsak. Hos to av pasientene hadde ikke den mulige koblingen blitt avdekket dersom farmakogenetisk analyse ikke hadde blitt utført. Dette illustrerer at informasjon om CYP2D6-genotype, og eventuell annen farmakogenetisk informasjon, kan være verdifull i vurdering av den medikamentelle behandlingen til eldre pasienter som legges inn på sykehus.

Det er kjent at ca. 7-10 % av hvit europeisk befolkning er homozygote bærere av mutasjoner i *CYP2D6*-genet, som koder for inaktiv enzymfunksjon og dermed resulterer i en PM-fenotype (48). I pasientgruppen som deltok i denne studien ble det funnet at ca. 12 % var PM av *CYP2D6* (95 % konfidensintervall 7-19 %), altså en del høyere enn forventet hyppighet i europeiske befolkningsgrupper av kaukasisk avstamning. Selv om den inkluderte studiepopulasjonen er av relativt begrenset størrelse, kan dette funnet tyde på at pasienter som legges inn på GIMS har en overhyppighet av personer med *CYP2D6* PM-fenotype sammenlignet med den generelle norske befolkningen. En mulig forklaring er at eldre personer med et komplekst sykdomsbilde og mange legemidler, hvorav *CYP2D6* metaboliserer en vesentlig andel, har større sannsynlighet for å få LRP og bli innlagt på sykehus, dersom de uttrykker en *CYP2D6* PM-fenotype. Denne spekulasjonen er basert på en interessant observasjon, som bør undersøkes nærmere, siden bruk av farmakogenetiske analyser potensielt kan styrke informasjonsgrunnlaget og de faglige vurderingene som gjøres i forbindelse med legemiddelgjennomganger.

En begrensning ved denne studien er mulighet for misforståelser i kommunikasjon mellom pasient og masterstudent ved utførelse av legemiddelintervju. Dersom pasient har misforstått spørsmål som ble stilt, eller masterstudent har feiltolket svar, vil legemiddelopplysninger funnet ved legemiddelsamstemming kunne avvike fra pasientens faktiske legemiddelbruk. Dette kan ha ført til feilregistrering av uoverensstemmelser, men sannsynligheten for dette anses generelt som relativt liten.

Det ble videre ikke utført relevansvurderinger av avdekkede uoverensstemmelser. Funn av uoverensstemmelser i denne studien kan derfor ikke illustrere alvorligheten av uoverensstemmelser utover de som ble koblet til mulig sammenheng med innleggelsesårsak.

Totalt 8 av pasientene i denne studien manglet tilstrekkelig informasjon fra pasientjournal etc. til å kunne utføre vurderinger av om det var en mulig årsakssammenheng mellom LRP og innleggelse. Alle vurderingene av LRP som mulig innleggelsesårsak(er) ble utført på samme tidspunkt, etter at innsamling av pasientdata var ferdig. Dersom vurderingene hadde blitt utført fortløpende gjennom studieperioden, kunne det imidlertid blitt innhentet nødvendig informasjon for å kunne ta en endelig vurdering, men av praktiske årsaker lot ikke det seg gjøre.

Resultatene i denne studien viser at det er et stort behov for å forbedre sikkerheten rundt registrering av riktige legemiddellister ved innleggelse på OUS, Ullevål. Dette indikerer at utførelse av legemiddelsamstemming fortsatt burde være et viktig satsingsområde for å sikre totaloversikt over pasientens faktiske legemiddelbruk før innleggelse. Ved registrering av legemiddelliste til den enkelte pasient på mottaket bør det opprettes bedre rutiner på å samle inn tilstrekkelig og riktig informasjon om pasientens legemiddelbruk. I denne studien ble IMM-modellen brukt ved både legemiddelsamstemming og legemiddelgjennomgang. Hyppigheten av funn av uoverensstemmelser og potensielle legemiddelrelaterte problemer viser at anvendelse av en standardisert arbeidsmodell er nyttig for å sikre rett og sikker legemiddelbruk hos pasienter innlagt på sykehus.

6 Konklusjon

Det ble i denne studien avdekket uoverensstemmelser hos over 9 av 10 pasienter med kompleks behandling innlagt på Generell indremedisinsk sengepost, OUS, Ullevål. Dette viser at pasienter med fire eller flere faste legemidler har høy risiko for uoverensstemmelser i journalført legemiddelliste ved sykehusinnleggelse. Klinisk relevans av uoverensstemmelsene ble ikke vurdert i studien, men det at ca. 7 % av totalt 1359 LRP ble avdekket av klinisk farmasøyt som følge av oppklarte uoverensstemmelser, illustrerer betydningen av korrekt registrering av legemiddelliste ved sykehusinnleggelse.

Det ble vurdert at LRP avdekket av klinisk farmasøyt kunne ha en mulig sammenheng med innleggelse hos 25 av de 120 pasientene som deltok i studien (20,8 %). Hos 5 av pasientene ble legemidler involvert i LRP koblet til innleggelse oppdaget gjennom legemiddelsamstemming. Dette støtter at uoverensstemmelser kan ha stor klinisk betydning, ikke bare for legemiddelbehandlingen i seg selv, men også for å sikre at viktige LRP blir oppdaget og håndtert i forbindelse med sykehusinnleggelser.

To av innleggelsesårsakene ble vurdert å kunne ha en mulig kobling til avvikende legemiddelmetabolisme via enzymet CYP2D6, som ble påvist på bakgrunn av farmakogenetisk analyse. I pasientpopulasjonen ble det videre observert en høyere andel av personer med genetisk betinget fravær av CYP2D6-metabolisme sammenlignet med normalbefolkningen, noe som potensielt kan reflektere at eldre med medfødt fravær av CYP2D6-funksjon har økt sannsynlighet for å bli innlagt på sykehus grunnet LRP. Samlet indikerer disse funnene at informasjon om CYP2D6-genotype, og eventuell annen farmakogenetisk informasjon, kan være verdifull i vurdering av den medikamentelle behandlingen til eldre pasienter som legges inn på sykehus.

Litteraturliste

1. St. meld. nr 18. Rett kurs mot riktigere legemiddelbruk 2004-05 [cited 2015 02.03]. Available from: <http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/regpubl/stmeld/20042005/stmeld-nr-18-2004-2005-/4.html?id=406534>.
2. Rønning M. Reseptregisteret 2007-2011. 2012. In: The Norwegian prescription database 2007-2011 [Internet]. Oslo: Folkehelseinstituttet Legemiddelstatistikk (online).
3. Foreningen for utgivelse av Norsk l. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 1988.
4. Statistisk Sentralbyrå. Døde, 2013 2014 [cited 2015 05.03]. Available from: <http://www.ssb.no/dode>.
5. Helse- og omsorgsdepartementet. Legemidler og legemiddelbruk.
6. Mellbye KS, Berg C. Storforbrukere av legemidler - Sett fra apotekfarmasøytens ståsted. Heavy consumers of medicines seen from the viewpoint of the community pharmacist. 2004;124(23):3069-71.
7. Larsen MD, Nielsen LP, Jeffery L, Staehr ME. [Medication errors on hospital admission]. Ugeskrift for læger. 2006;168(35):2887-90.
8. Frydenberg K, Brekke M. Kommunikasjon om medikamentbruk i henvisninger, innleggelsesskriv og epikriser. Tidsskrift for den Norske Lægeforening. 2011;131(9):942-5.
9. Viktil K, Blix H, Eek A, Davies M, Moger TA, Reikvam A. How are drug regimen changes during hospitalisation handled after discharge: a cohort study. BMJ Open. 2012;2(6).
10. Fredriksen G. Samhandlingsreformen og riktig legemiddelbruk. Farmatid. 2009(12):19-20.
11. Apotekforeningen. Multidose. Apotek og legemidler. 1999-2015.
12. Apotekforeningen. Apotek og legemidler. Bransjestatistikk om apotekenes virksomhet og rammevilkår. 2005.
13. Bakken T, Straand J. Riktigere medisinalister ved multidosepakking? General practitioners prescribe while community nurses dispense: Does multi-dose packaging of medicines improve dispensing accuracy? 2003;123(24):3595-7.
14. Wekre L. Implementering av multidose i en kommunal hjemmetjeneste Norsk Farmaceutisk Tidsskrift. 2014(7):21-3.
15. Rosmo K. Nytt kompetanse- og ressurscenter for IMM. Norsk Farmaceutisk Tidsskrift. 2013;3:18-9.
16. Scullin C, Scott MG, Hogg A, McElnay J. An innovative approach to integrated medicines management. J Eval Clin Pract. 2007;13(5):781-8.
17. Eriksson T HL, Bodesson MP, et.al. . Medicin och farmaci i samverkan för bättre läkemedelsanvändning. I vården. 2010(9):22-7.
18. Major A. IMM-modellen til Norge. Norsk Farmaceutisk Tidsskrift. 2012(1):12-4.
19. Bergkvist A, Midlov P, Høglund P, Larsson L, Eriksson T. A multi-intervention approach on drug therapy can lead to a more appropriate drug use in the elderly. LIMM-Landskrona Integrated Medicines Management. Journal of evaluation in clinical practice. 2009;15(4):660-7.
20. Sykehusapotekene HF. IMM i Midt-Norge [cited 2015 04.02]. Available from: <http://www.sykehusapoteket.no/Apotekene/Internett/Nyhetsaker/Infoskriv%20om%20IMM%202012.pdf>.

21. Scullin C, Hogg A, Luo R, Scott MG, McElnay JC. Integrated medicines management - can routine implementation improve quality? *Journal of evaluation in clinical practice*. 2012;18(4):807-15.
22. Hellstrom LM, Bondesson A, Hoglund P, Midlov P, Holmdahl L, Rickhag E, et al. Impact of the Lund Integrated Medicines Management (LIMM) model on medication appropriateness and drug-related hospital revisits. *European journal of clinical pharmacology*. 2011;67(7):741-52.
23. Ghatnekar O, Bondesson A, Persson U, Eriksson T. Health economic evaluation of the Lund Integrated Medicines Management Model (LIMM) in elderly patients admitted to hospital. *BMJ Open*. 2013;3(1).
24. Glintborg B, Poulsen HE, Dalhoff KP. The use of nationwide on-line prescription records improves the drug history in hospitalized patients. *British journal of clinical pharmacology*. 2008;65(2):265-9.
25. Fagervol KAS LS, Liaaen ED, Seljeseth YM, Holst L, Major ALS. Kvalitet av legemiddelanamnese tatt opp ved innleggelse på sykehus. *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift*. 2013(10):38-42.
26. Steurbaut S, Leemans L, Leysen T, De Baere E, Cornu P, Mets T, et al. Medication history reconciliation by clinical pharmacists in elderly inpatients admitted from home or a nursing home. *The Annals of pharmacotherapy*. 2010;44(10):1596-603.
27. Improvement IfH. Medication Reconciliation to Prevent Adverse Drug Events.
28. Tam VC, Knowles SR, Cornish PL, Fine N, Marchesano R, Etchells EE. Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: a systematic review. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2005;173(5):510-5.
29. Gløersen G, Universitetet i Oslo Farmasøytisk i. Legemiddelsamstemming på akuttgeriatrisk sengepost ved Sykehuset i Vestfold. 2012. Oslo: G. Gløersen.
30. Lao YE, Universitetet i Oslo Farmasøytisk i. Legemiddelsamstemming ved innleggelse på infeksjonsmedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål : En del av multisenterstudien Legemiddelsamstemming ved innleggelse på indremedisinske sengeposter. 2012. Oslo: Y.E. Lao.
31. Wendelbo K, Universitetet i Oslo Farmasøytisk i. Legemiddelsamstemming ved innleggelse på geriatrisk seksjon, Lovisenberg Diakonale Sykehus : Del av multisenterstudien Legemiddelsamstemming ved innleggelse på indremedisinske sengeposter. 2012. Oslo: K. Wendelbo.
32. Nilsson CN. Legemiddelsamstemming ved innleggelse på nyremedisinsk sengepost ved Akershus universitetssykehus. 2012.
33. Lea M, Universitetet i Oslo Farmasøytisk i. Legemiddelsamstemming ved innleggelse på generell indremedisinsk sengepost, Oslo universitetssykehus, Aker : del av multisenterstudien legemiddelsamstemming ved innleggelse på indremedisinske sengeposter. Oslo: M. Lea; 2012.
34. Dobrzanski S HI, Khan G, Holdsworth H. The nature of hospital prescribing errors. *British Journal of Clinical Governance*. 2002;7(3):187-93.
35. Mannheimer B, Ulfvarson J, Eklof S, Bergqvist M, Andersen-Karlsson E, Pettersson H, et al. Drug-related problems and pharmacotherapeutic advisory intervention at a medicine clinic. *European journal of clinical pharmacology*. 2006;62(12):1075-81.
36. Ruths S, Viktil KK, Blix HS. Klassifisering av legemiddelrelaterte problemer. *Classification of drug-related problems*. 2007;127(23):3073-6.
37. Blix HS. LRP hos sykehuspasienter. *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift*. 2008(2):26-7.

38. Ruths S, Straand J, Nygaard HA. Multidisciplinary medication review in nursing home residents: what are the most significant drug-related problems? The Bergen District Nursing Home (BEDNURS) study. *Quality & safety in health care*. 2003;12(3):176-80.
39. Moore N, Lecomte D, Noblet C, Mabillet M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *British journal of clinical pharmacology*. 1998;45(3):301-8.
40. Pretsch P, Hertenberg S, Hummerfelt S. Klinisk farmasøyt forbedrer legemiddelbruken i sykehus. *Tidsskrift for Den norske legeforening* (trykt utg). 2004.
41. Al Hamid A, Ghaleb M, Aljadhey H, Aslanpour Z. A systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. *British journal of clinical pharmacology*. 2014;78(2):202-17.
42. Ruths S. SJ. Bivirkninger hos eldre. *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell* 2013.
43. Rognan SE, Universitetet i Oslo Farmasøytisk i. Forekomst og alvorlighet av legemiddelinteraksjoner på en akuttgeriatrisk sengepost : en deskriptiv tverrsnittstudie. 2011. Oslo: S. Rognan.
44. Vetti HH, Molven A, Eliassen AKH, Steen VM. Er farmakogenetisk CYP2D6-testing nyttig. *Tidsskrift for den Norske Lægeforening*. 2010;130(22):2224-8.
45. Sara Bremer SB. Om farmakogenetikk: Oslo universitetssykehus, avdelink for farmakologi; 2013 [cited 2015 28.04]. Available from: <http://anx.no/farmakogenetikk/>.
46. Molden E. CYP2D6-genetikk og individuell dosering av CYP2D6-substrater [cited 2015 03.04]. Available from: <http://cyp450.no/indexB.htm>.
47. Hasler JA ER, Murray M, Pukuleva I, Waterman M, Capdevila J, Holla V, Helvig C, Falck JR, Farrell G, Kaminsky LS, Spivack SD, Boitier E, Beaune P. Human cytochromes P450. *Molecular Aspects of Medicine*. 1999(20):1-137.
48. Spigset O. [The cytochrome P-450 system]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række*. 2001;121(28):3296-8.
49. Rudberg I. Antidepressiva og farmakogenetikk. *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift*. 2011(3):14-7.
50. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2008;392(6):1093-108.
51. Molden E. Genetikk og klinisk respons av antitrombotiske legemidler. *Hjerteforum*. 2011;24(2):28-31.
52. Kamal Z, Nordstad MG, Molden E. En 60 år gammel mann med hjertesvikt, tørrhoste og høye INR-verdier. A 60-year-old man with heart failure, dry cough and elevated INR values. 2008;128(15):1677-9.
53. Spigset O. Cytokrom P-450-systemet. *The cytochrome P-450 system* 2001. p. 3296-8.
54. Kropp S, Lichtinghagen R, Winterstein K, Schlimme J, Schneider U. Cytochrome P-450 2D6 and 2C19 polymorphisms and length of hospitalization in psychiatry. *Clinical laboratory*. 2006;52(5-6):237-40.
55. Øyvind Melien AS, Kristina Hermann Haugaa, Mouldy Sioud. *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell - Individualisert legemiddelbehandling*. Oslo 2013.
56. Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics*. 2002;3(2):229-43.
57. Sim SC. CYP2D6 allele nomenclature 2014 [cited 2015 29.04]. Available from: <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>.
58. Stamer UM, Stuber F, Munders T, Musshoff F. Respiratory depression with tramadol in a patient with renal impairment and CYP2D6 gene duplication. *Anesthesia and analgesia*. 2008;107(3):926-9.

59. Bijl MJ, Visser LE, van Schaik RH, Kors JA, Wittelman JC, Hofman A, et al. Genetic variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower heart rate and blood pressure in beta-blocker users. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2009;85(1):45-50.
60. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Shen DD, Callaghan JT, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2012;91(2):321-6.
61. Wuttke H, Rau T, Heide R, Bergmann K, Bohm M, Weil J, et al. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2002;72(4):429-37.
62. Barstad I. Effekter av systematiske tiltak på uoverensstemmelser i legemiddelopplysninger ved innleggelse på Generell indremedisinsk sengepost ved Medisinsk klinikk, Oslo universitetssykehus, Ullevål. 2013.

Vedlegg

Vedlegg I: Protokoll Opera-studien

Vedlegg II: Samtykkeerklæring for deltakelse i forskningsprosjektet

Vedlegg III: Registreringsskjema legemiddelsamstemming

Vedlegg IV: Prosedyre for IMM-legemiddelsamstemming

Vedlegg V: Registreringsskjema uoverensstemmelser

Vedlegg VI: Registreringsskjema legemiddelgjennomgang

Vedlegg VII: Detaljert tabell over pasienter med CYP2D6-mutasjoner og legemiddelbruk

Vedlegg I: Protokoll Opera-studien

Norsk tittel:

Effekt av farmasøytintervensjon på reinnleggelser

Engelsk tittel:

Effect of Pharmacist Intervention on Hospital Readmissions

Et prosjekt ved Generell indremedisinsk sengepost (GIMS),
Medisinsk klinikk, Oslo universitetssykehus,
i samarbeid med Sykehusapotekene HF og Universitetet i Oslo

Protokoll versjon nr 1 – 07-04-2014

Prosjektdeltakere

Prosjektleder og medveileder: Førsteamanuensis ved UIO, avdelingsleder Generell indremedisinsk sengepost, Oslo universitetssykehus, Dr. Med Morten Mowe, mormow@ous-hf.no, tlf 95085509

PhD-stipendiat og ansvarlig studiefarmasøyt: Marianne Lea, Cand. Pharm., Master i klinisk farmasi, marianne.lea@sykehusapotekene.no

Forskningsansvarlig: Oslo universitetssykehus, kontaktperson: Morten Mowe, avdelingsleder Generell indremedisinsk sengepost, tlf 95085509

Databehandlingsansvarlig: Oslo universitetssykehus, kontaktperson: Morten Mowe, avdelingsleder Generell indremedisinsk sengepost, tlf 95085509

Andre prosjektmedarbeidere og samarbeidspartnere:

- Espen Molden, professor Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo, hovedveileder
- Liv Mathiesen, Forsknings- og utviklingssjef Sykehusapotekene HF, medveileder
- Kristin Hestad, Seksjonsleder Generell indremedisinsk sengepost, prosjektdeltaker
- Anne Mette Njaastad, Lege Generell indremedisinsk sengepost, prosjektdeltaker
- Kristin Thomassen, Kvalitetsrådgiver Medisinsk klinikk, Oslo universitetssykehus, prosjektdeltaker
- Britt Petterson, Sykepleier Generell indremedisinsk sengepost, prosjektdeltaker
- Anette Engnes, Masterstudent i farmasi, prosjektdeltaker
- Torhild Heggstad, spesialrådgiver i Helse-Bergen HF, samarbeidspartner

Sammendrag

Mange norske studier har vist at farmasøyer som arbeider i tverrfaglige behandlingsteam løser og forebygger legemiddelrelaterte problemer (LRP). Det mangler imidlertid studier på effekten av farmasøytintervensjon på klinisk relevante utkommemål. Reinnleggelser har både kliniske og økonomiske negative effekter, og tid til første reinnleggelse anses derfor som et klinisk relevant utkommemål. Denne studien har som hovedhensikt å undersøke effekten av farmasøytintervensjon på pasienters tid til første reinnleggelse på sykehus. Studien gjennomføres som en randomisert, kontrollert, ikke-blindet studie. Det vil inkluderes totalt 400 pasienter.

Pasienter som legges inn akutt på Generell indremedisinsk sengepost ved Oslo universitetssykehus, Ullevål og bruker minimum 4 legemidler fast fra minimum 2 ATC-grupper på nivå 1, vil inkluderes i studien etter informert skriftlig samtykke. Inklusjonsperioden starter august 2014 og vil vare til tilstrekkelig antall pasienter er inkludert, anslagsvis ett års tid.

En "baselinevurdering" vil utføres for alle inkluderte pasienter, som består av at en farmasøyt utfører en legemiddelsamstemming og en legemiddelgjennomgang ved innleggelse, for å få et mål på LRP-belastning ved innleggelsen. Det vil utføres en retrospektiv vurdering av om LRP kan ha ført til innleggelsen, ved å sammenlikne mulige konsekvenser av LRPene med innleggesårsaken.

Etter baselinevurderingen randomiseres pasientene til kontroll- eller intervensjonsgruppen. Pasienter i kontrollgruppen får standard oppfølging på sykehus, det vil si uten farmasøyt involvert. Pasienter i intervensjonsgruppen får farmasøytintervensjon som går ut på at farmasøyt gir innspill til behandelende lege om løsninger på LRP under sykehusoppholdet, lager systematisk utskrivningsinformasjon om legemidlene som sendes med pasienten og til neste behandlernivå ved utskrivelse, samt gjennomfører en legemiddelsamtale med de pasientene som skal håndtere sine legemidler selv.

Primært endepunkt er forskjellen mellom kontroll og intervensjonsgruppen i tid til første reinnleggelse, beregnet i intention-to-treat-populasjonen. For å fremskaffe data på tid til første reinnleggelse, vil det benyttes datauttrekk fra Norsk pasientregister (NPR).

Innhold

Prosjektdeltakere	2
Sammendrag	3
Forkortelser:	5
Introduksjon	6
Hensikt.....	6
Metoder.....	6
Etikk og sikkerhet	13
Statistikk	14
Gjennomføringsplan.....	14
Budsjett	14
Referanseliste.....	14

Forkortelser:

ATC	Anatomisk terapeutisk kjemisk
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
GIMS	Generell indremedisinsk sengepost
HF	Helseforetak
IMM	Integrated Medicines Management
ITT	Intention to treat
LMG	Legemiddelgjennomgang
LMS	Legemiddelsamstemming
LRP	Legemiddelrelatert problem
MAI	Medication Appropriateness Index
NPR	Norsk pasientregister
REK	Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk
UIO	Universitetet i Oslo

Introduksjon

Den enkelte pasients legemiddelbruk blir stadig mer komplisert (1). Man anslår at under halvparten av legemiddeldosene som forskrives brukes riktig og at 5-10 % av innleggelser ved indremedisinske avdelinger skyldes feilaktig legemiddelbruk (1). Feil legemiddelbruk gir både kliniske og økonomiske konsekvenser og Statens legemiddelverk estimerer at direkte kostnader i forbindelse med sykehusinnleggelser som skyldes legemiddelbivirkninger kan være 300- 400 millioner årlig (1).

Mange av legemiddelfeilene oppstår ved skifte av omsorgsnivå på grunn av manglende eller uklar informasjon ved overføringen. Ved innleggelse på sykehus er det for eksempel vist at man finner feil i legemiddelopplysningene hos 85-95 % av pasientene (2, 3). I tillegg er det kjent at opp mot 40 % av sykehusinnleggelser blant eldre skyldes legemiddelbivirkninger, hvor majoriteten kan forebygges (4, 5).

Farmasøyer kan bidra inn i tverrfaglige behandlingsteam på sykehus til å individualisere og optimalisere legemiddelbehandlingen for inneliggende pasienter og forhindre legemiddelfeil ved pasienters forflytninger mellom ulike behandlingsnivåer i helsevesenet (6, 7). I Norge er det utført flere studier som viser at farmasøyer løser og forebygger av LRP ved arbeid i tverrfaglige behandlingsteam på sykehus (8-10), men studier på effekter av farmasøytintervensjon på klinisk relevante utkommemål har fortsatt til gode å bli utført. Reinnleggelser oppleves som en belastning for pasienter og pårørende og er ressurskrevende for samfunnet. Tid til første reinnleggele anses derfor som et klinisk relevant utkommemål.

Generell indremedisinsk sengepost (GIMS) i Medisinsk klinikk ved Oslo universitetssykehus har 24 sengeplasser og i følge årsrapporten til Medisinsk klinikk ved Oslo universitetssykehus, ca. 100 innleggelser per måned. Pasientene er ofte multimorbide og bruker mange legemidler. De vanligste årsakene til innleggelse er dyp venetrombose, lungeemboli, diabetes og pneumoni. På bakgrunn av pasientpopulasjonen er GIMS en egnet sengepost å utføre denne studien på.

Hensikt

Den overordnede hensikten med prosjektet er å studere effekten av farmasøytintervensjon på pasienters tid til første reinnleggelse.

Metoder

- *Studiedesign*
Randomisert kontrollert, ikke-blindet intervensjonsstudie.
- *Studielokalisasjon og -periode*
Studien skal gjennomføres ved Generell indremedisinsk sengepost (GIMS), Oslo universitetssykehus, Ullevål. Inklusjon av pasienter vil starte høsten 2014 og fortsette til tilstrekkelig antall pasienter er inkludert. Målet er å inkludere alle pasientene i løpet av ett år. Pasientene vil følges 12 måneder etter utskrivelse i forhold til om de reinnlegges eller ikke og har kontakt med legevakt eller ikke, ved hjelp av data fra Norsk Pasientregister (NPR), og om de dør eller ikke ved hjelp av data fra Statistisk sentralbyrå.
- *Inklusjonskriterier*
Voksne kvinner og menn, som legges inn akutt på GIMS og som bruker minimum 4 legemidler fast fra minimum 2 ATC-grupper (ATC nivå 1) før legemiddelsamstemming – dette som et

surrogatmål på antall diagnoser. Dersom det avdekkes gjennom legemiddelsamstemmingen at en pasient før innleggelse har brukt færre enn 4 legemidler fra færre enn 2 ATC-grupper, vil de ekskluderes fra studien.

- *Eksklusjonskriterier*

- Terminalt syke pasienter
- Pasienter som ikke kan kommunisere på norsk eller engelsk.
- Pasienter som ikke ønsker å delta i studien
- Pasienter som tidligere er inkludert i studien, inkluderes ikke på nytt dersom de legges inn på GIMS igjen i løpet av inklusjonsperioden, de får heller ikke noen ny intervensjon ved den nye innleggelsen.

- *Antall pasienter som skal inkluderes*

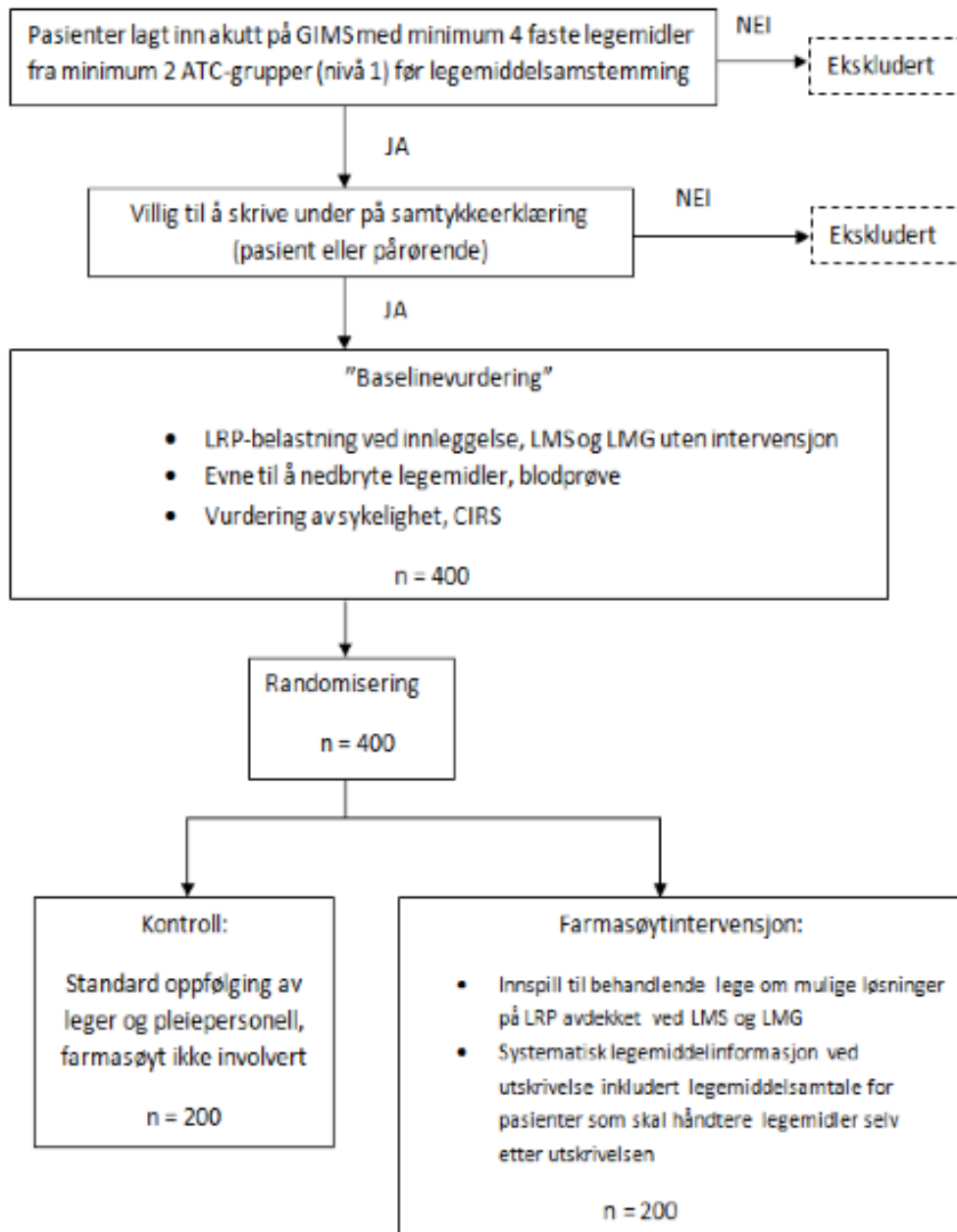
Tall på reinnleggelser fra studier i Irland og Sverige, samt fra Oslo universitetssykehus (via NPR) anslår en reinnleggelserfrekvens på rundt 50 % i løpet av 1 år. For å vise en 15 % absolutt reduksjon i reinnleggelser med 80 % teststyrke, må vi inkludere 168 pasienter i hver gruppe. For å ta høyde for drop-outs inkluderes det 200 pasienter i kontrollgruppen og 200 pasienter i intervensjonsgruppen.

- *Prosedyre for randomisering*

Etter inklusjon vil pasientene blokkrandomiseres til kontroll- eller intervensjonsgruppen. Randomiseringsprosessen vil utføres av Enhet for Epidemiologi og Biostatistikk ved Oslo universitetssykehus. De vil levere randomiserte konvolutter. Ansvarlig studiefarmasøyt vil utføre inklusjon i henhold til randomiseringsprosedyren for alle inkluderte pasienter.

- Flytskjema og beskrivelse av studiearmene:

Figur 1 viser flytskjema for studien, inkludert beskrivelse av når de ulike elementene i studien skal utføres.



Figur 1. Oversikt over hvordan studien skal gjennomføres. GIMS = Generell indremedisinsk sengepost, ATC = anatomisk terapeutisk kjemisk, LRP = legemiddelrelatert problemer, LMS = legemiddelsamstemming, LMG = legemiddelgjennomgang, CIRS = Cumulative Illness Rating Scale.

"Baselinevurdering"

For alle inkluderte pasienter vil det gjennomføres "baselinevurdering" bestående av tre trinn:

- Beskrive "LRP-belastningen" ved innleggelse ved å gjennomføre en legemiddelsamstemming (LMS) og en legemiddelgjennomgang (LMG)
- Beskrive pasientenes evne til å nedbryte legemidler, ved hjelp av en blodprøveanalyse
- Beskrive pasientenes grad av sykkelighet ved hjelp av en standardisert metode, Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)

"Baselinevurderingen" vil utføres før randomiseringen for å unngå datainnsamlingsbias.

For alle inkluderte pasienter vil en blodprøve (fullblod) sendes til Senter for Psykofarmakologi ved Diakonhjemmet Sykehus og analyseres for pasientens evne til å nedbryte legemidler. Blodprøven tas som en del av standard blodprøvetaking ved innleggelse. Det vil undersøkes om medfødt variasjon i evne til å nedbryte legemidler er koblet til LRP og/eller sykkelighetsgrad. Ved å sammenlikne mulige konsekvenser av LRP ved innleggelse med symptomer ved innleggelse, vil det undersøkes om LRP kan ha forårsaket innleggelsen. Vurderingen vil utføres av en gruppe bestående av leger og farmasøyter.

Kontrollgruppen og intervensjonsgruppen

Pasienter randomisert til kontrollgruppen får standard oppfølging av leger og pleiepersonell på GIMS, uten farmasøyt involvert. Dersom en lege skulle etterspørre en farmasøytvurdering på en pasient randomisert til kontrollgruppen, vil farmasøyt utføre dette og pasienten vil ekskluderes fra studien.

Pasienter randomisert til intervensjonsgruppen får farmasøytintervensjon i tillegg til standard oppfølging på sykehus. Dette vil si at farmasøyt deltar i det tverrfaglige behandlingsteamet til pasienten og utfører følgende:

- 1) Innspill til behandlende lege vedrørende mulige løsninger på LRP avdekket ved LMS (11) og LMG (12) utført ved baseline. LMG gjentas ved endring i legemiddelbehandlingen eller pasientens kliniske tilstand.
- 2) Informasjon om legemidler ved utskrivelse skrives etter en mal hvor alle endringer i pasientens legemiddelliste under sykehusoppholdet systematisk beskrives og begrunnes. Denne godkjennes av behandlende lege og sendes med pasienten ved utskrivelse og til neste behandlernivå.
- 3) Legemiddelsamtale før utreise hvor hensikten er å bedre pasientens etterlevelse av legemiddelbruk, for pasienter som skal håndtere legemidlene sine selv etter utskrivelse.

Prosedyrer og opplæring

Sykehusapotekene HF har prosedyrer for gjennomføring av legemiddelsamstemming og legemiddelgjennomgang, som vil benyttes ved gjennomføring av disse oppgavene (11, 12).

Prosedyrene er basert på den systematiske arbeidsmodellen "Integrated Medicines Management" (IMM), for kliniske farmasøyter, som er utviklet i Nord-Irland (6, 13) og videreutviklet i Sverige (14) og i Midt-Norge (15). Arbeidsmodellen går ut på at farmasøyt systematisk er knyttet til legemiddelforløpet til en pasient ved innleggelse på sykehus (LMS), i løpet av sykehusoppholdet

(LMG) og ved utskrivelse (systematisk legemiddelinformasjon). I hvert trinn av IMM-modellen benyttes prosedyrer og sjekklister som hjelpemidler.

En LMS går ut på at en komplett oversikt over legemidler pasienten bruker identifiseres ved bruk av ulike og best mulige kilder, inkludert pasienten selv, pårørende, hjemmesykepleie, sykehjem, apotek og/eller fastlege. Uoverensstemmelser mellom legemidler forordnet på sykehuset og den komplette legemiddellisten avdekkes. En LMG er en systematisk gjennomgang av en pasients legemiddelbehandling etter en sjekklister hvor man vurderer legemidlenes effekt, sikkerhet og indikasjon. Potensielle og faktiske LRP avdekkes.

LRP som avdekkes for pasienter som etter baseline randomiseres til kontrollgruppen vil ikke tas opp med behandlende lege, med mindre de vurderes av farmasøytene å være av særdeles klinisk relevans, det vil si at de kan føre til irreversible skader eller død. Dersom farmasøytene er tvil om LRP er av særdeles klinisk relevans eller ikke, vil dette avgjøres av prosjektleder dr. Morten Mowe eller medisinsk faglig ansvarlig overlege ved GIMS, Anne Mette Njaastad. Dersom særdeles klinisk relevante LRP avdekkes hos pasienter randomisert til kontrollgruppen, tas de opp med behandlende lege på GIMS, og pasienten ekskluderes fra studien.

Kliniske farmasøyter som skal utøve farmasøytintervensjon i studien, skal ha gjennomført og fått godkjent opplæring i de ulike metodene;

- Ett tredagers teorikurs i LMS og LMG etter IMM-modellen etterfulgt av praktisk opplæring som inkluderer tilbakemeldinger på utført arbeid av klinisk veileder
- Kurset "fra monolog til dialog – legemiddelsamtalen i teori og praksis" som består av teori og praktisk trening på legemiddelsamtale med tilbakemeldinger fra veileder

- *Demografiske data og målevariable*

Følgende demografiske data og målevariable vil registreres for studiepopulasjonen:

- ✓ Alder
- ✓ Kjønn
- ✓ Innleggelsesårsak
- ✓ Diagnoser etter ICD-10; Antall og type, som beskrevet i pasientens journal, det vil si de ICD-10-kodene som er oppført i epikrisen og eventuelt andre diagnoser som er klart beskrevet i journal under sykehusoppholdet, men ikke kodet i epikrisen
- ✓ Hvor pasienten er legges inn fra (hjemmet, annet sykehus, annen avdeling ved samme sykehus, sykehjem, legevakt, fastlege, kommunal akutt døgnpost, andre)
- ✓ Pasientens omsorgsnivå til legemiddelhåndtering før innleggelse: sykehjem, hjemmesykepleie, bruk av multidoser, håndterer/håndterer ikke legemidlene selv
- ✓ Dato for innleggelse på sykehuset
- ✓ Dato for innkomst på GIMS
- ✓ Når pasienten sist var innlagt på sykehus (data fra NPR)

- ✓ Dato farmasøyt gjennomfører LMS og LMG
- ✓ Legemiddelliste dokumentert ved innleggelse på sykehuset, inklusive reseptfrie legemidler og naturlegemidler (når dette er oppgitt). Preparat, styrke, dose, formulering (injeksjon, rektal, oral etc) og doseringstidspunkt.
- ✓ Legemiddelliste innhentet av farmasøyt, inklusive reseptfrie legemidler og naturlegemidler). Preparat, styrke, dose, formulering (injeksjon, rektal, oral etc) og doseringstidspunkt
- ✓ Kilde(r) for legemiddelliste ved LMS (sykehjem, fastlege, hjemmesykepleie, apotek med ansvar for multidose eller pårørende)
- ✓ Legemiddelbehandling i løpet av sykehusoppholdet
- ✓ Antall og type LRP som avdekkes ved LMS og LMG, om LRP'ene diskuteres med behandlende lege eller ikke og eventuelle utfall av dette
- ✓ Dato for utskrivelse
- ✓ Hvor pasienten skrives ut til (hjemmet, annet sykehus, annen avdeling ved samme sykehus, sykehjem, andre)
- ✓ Legemiddelliste ved utskrivelse. Preparat, styrke, dose, formulering (injeksjon, rektal, oral etc) og doseringstidspunkt.
- ✓ Resultat fra blodprøveanalyse, evne til å nedbryte legemidler
- ✓ Sykelighetsgrad ved innleggelse, ved bruk av Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)

Primært endepunkt er forskjellen mellom kontroll og intervensjonsgruppen i tid til første reinnleggelse, beregnet i intention-to-treat-populasjonen. Det vil benyttes datauttrekk fra Norsk pasientregister (NPR) for å fremskaffe informasjon om reinnleggelser.

Det vil undersøkes om det er forskjeller i klinisk relevante utkommemål mellom pasienter som mottar farmasøytintervensjon (intervensjonsgruppen) og pasienter som ikke mottar farmasøytintervensjon (kontrollgruppen). Sekundære endepunkter vil være:

- ✓ Antall reinnleggelser i løpet av 30 dager, 6 måneder, 12 måneder
- ✓ Andel pasienter som reinnlegges i løpet av 30 dager, 6 måneder og 12 måneder etter utskrivelse
- ✓ Antall kontakter med legevakt i løpet av 30 dager, 6 måneder og 12 måneder etter utskrivelse
- ✓ Andel pasienter som har kontakt med legevakt i løpet av 30 dager, 6 måneder og 12 måneder etter utskrivelse
- ✓ Tid til første reinnleggelse, målt i døgn
- ✓ Liggetid i første reinnleggelse, målt i døgn
- ✓ Tid til kontakt med legevakt, målt i døgn
- ✓ Mortalitet: Andel mors i løpet av 12 måneder etter utskrivelse
- ✓ Medicines Appropriateness Index (MAI)-score-ændring (16) fra innleggelse til utskrivelse
- ✓ Kvalitet på utskrivningsinformasjonen om legemidler
- ✓ Forskjeller i "LRP-belastning" (antall og type LRP) ved innleggelse
- ✓ Forskjeller i sykelighetsgrad (CIRS) ved innleggelse

I tillegg vil det undersøkes om det er forskjell i "LRP-belastning" og sykkelighetsgrad (CIRS) ved innleggelse mellom pasienter som har hatt og ikke har hatt en sykehusinnleggelse de siste 6 måneder før innleggelsen. Det vil også undersøkes om LRP kan ha vært årsaken til innleggelsen. Det vil undersøkes om medfødt variasjon i evne til å nedbryte legemidler er koblet til "LRP-belastning" og/eller sykkelighetsgrad.

Antall telefonkontakter fra neste behandlerledd til GIMS i etterkant av utskrivelsen vil måles ved hjelp av statistisk prosesskontroll (SPC).

Endepunktene som har med reinnleggelser, legevaktkontakter og mortalitet å gjøre vil registreres for pasienter i kontroll- og intervensjonsgruppen ved tre tidspunkter: 30 dager, 6 måneder og 12 måneder etter utskrivelse. Som en reinnleggelse regnes alle innleggelser på sykehus uavhengig av årsak. Hovedtilstanden pasienten reinnlegges for eller har kontakt med legevakt for vil registreres. Data for reinnleggelser og legevaktkontakter vil fremskaffes fra NPR. Data for mortalitet vil fremskaffes fra Statistisk sentralbyrå, etter å ha innhentet nødvendige tillatelser fra Statens helsetilsyn og Datatilsynet.

- *Personvern og informasjon*

Pasientene inkluderes etter informert skriftlig samtykke, se vedlegg for samtykkeerklæring. Behandlende lege avgjør om pasientene er samtykkekompetente eller ikke. Dersom pasientene ikke er samtykkekompetente, innhentes informert skriftlig samtykke fra pårørende. Etter samtykke er innhentet, gis pasienten et studienummer. De inkluderte pasientene står fritt til å til enhver tid trekke tilbake sitt samtykke, uten å måtte gi noen begrunnelse for dette. Deltakerne vil få en kopi av samtykkeerklæringen. Samtykkeerklæringen vil blant annet beskrive at deltakelse i studien medfører at data hentes ut fra Norsk pasientregister og Statistisk sentralbyrå i ett år etter utskrivelse fra sykehuset. De underskrevne samtykkeerklæringene vil bli oppbevart innelåst på sykehuset sammen med kodelisten.

- *Databeregning og arkivering.*

Alle innsamlede data vil behandles konfidensielt og personidentifiserbare data vil ikke tas ut fra sykehuset. Dataene vil sammenstilles som avidentifiserte data, med et studienummer per pasient. Kodelisten som kobler pasientidentitet til studienummer vil oppbevares innelåst på sykehuset og adskilt fra andre data. Kodelisten vil slettes senest august 2018. Underskrevet samtykkeerklæring vil oppbevares sammen med kodelisten. Registreringsskjema i papirversjon vil være avidentifiserte og oppbevares innelåst og utilgjengelig for uvedkommende. Avidentifiserte elektroniske forskningsdata vil lagres og bearbeides i en forskningsdatabase som lagres på forskningsserveren til Oslo universitetssykehus.

- *Definisjon av populasjon for analyse*

Data vil analyseres i henhold til prinsippet intention-to-treat (ITT). Alle randomiserte pasienter vil inkluderes i analysene og pasienter som av en eller annen grunn blir lost to follow-up vil bli sett på

som "ikke reinnlagt, ikke vært i kontakt med legevakt". I tillegg til ITT-analysene, vil per-protokoll-analyser også utføres. Pasienter som dør i løpet av studieperioden, vil kun inkluderes i mortalitetsanalysene.

Etikk og sikkerhet

Studiens hypotese er at farmasøyttoppfølgning i intervensjonsgruppen vil medføre bedre legemiddelbehandling enn i kontrollgruppen, og at dette vil kunne reflekteres gjennom redusert sannsynlighet for å bli reinnlagt på sykehus etter utskrivning. Det er en også mulighet at legemiddelbehandlingen blir dårligere i intervensjonsgruppen, men vi anser sannsynligheten for dette som liten.

I dag er det ikke vanlig praksis med farmasøyttoppfølgning ved sykehusinnleggelse, og pasientene i kontrollgruppen vil derfor få den samme oppfølgingen i løpet av sykehusoppholdet som de ville ha fått dersom de ikke deltok i studien. Alle inkluderte pasienter vil gjennomføre samtale med farmasøyt og en blodprøve, som ikke medfører noen ekstra belastning. Blodprøven vil tas som en del av blodprøvene som likevel tas i forbindelse med sykehusinnleggelsen. Før pasienter inkluderes vil de motta skriftlig informasjon om prosjektet og selv ta stilling til om de ønsker å delta eller ikke.

Det er behov for dokumentasjon på klinisk relevante utkommemål av klinisk farmasøytisk intervensjon i norske sykehus og randomiserte kontrollerte studier er gullstandarden. På bakgrunn av dette anses det som nødvendig å randomisere til en kontrollgruppe som får standard oppfølging, det vil si uten farmasøyt involvert. I normal praksis på GIMS i dag får ingen pasienter farmasøytintervensjon slik intervensjonen i denne studien planlegges. Dette betyr at det ikke utgjør noen forskjell for pasientene i kontrollgruppen om studien utføres eller ikke. Dersom potensielt alvorlige LRP avdekkes etter innleggelse, skal disse diskuteres med behandlende lege og pasienten ekskluderes fra studien. Dersom en lege ved GIMS etterspør farmasøytvurdering i noen form til pasienter inkludert til kontrollgruppen, vil også dette utføres, og pasienten ekskluderes fra studien. På denne måten ivaretas sikkerheten til pasientene i kontrollgruppen, og vi anser således studien som etisk forsvarlig.

Det vil opprettes en biobank som prosjektleder er ansvarlig for, med navnet "blodprøver til analyse av legemiddelmetaboliserende enzymer". Blodprøvene merkes med pasientens studienummer i tillegg til navnet på prosjektet og oppbevares innelåst og adskilt fra kodelisten som kobler pasientidentitet til studienummer. Blodprøvene vil fraktes egenhendig av en prosjektmedarbeider fra sengeposten på Ullevål til Senter for Psykofarmakologi på Diakonhjemmet, hvor analysene vil gjennomføres.

Alle innsamlede data vil behandles konfidensielt og personidentifiserbare data vil ikke tas ut fra sykehuset. Dataene vil sammenstilles som avidentifiserte data, med et studienummer per pasient. Kodelisten som kobler pasientidentitet til studienummer vil oppbevares innelåst på sykehuset og adskilt fra andre data. Kodelisten vil slettes senest 31.12.2018. Underskrevet samtykkeerklæring vil oppbevares sammen med kodelisten. Registreringsskjema i papirversjon vil være avidentifiserte og oppbevares innelåst og utilgjengelig for uvedkommende. Avidentifiserte elektroniske forskningsdata vil lagres og bearbeides i en forskningsdatabase som lagres på forskningsserveren til Oslo universitetssykehus.

Godkjenninger fra Regionale komiteer for medisinsk helsefaglig forskningsetikk (REK) og Personvernombudet vil innhentes. For uthenting av data om mortalitet fra Statistisk sentralbyrå vil nødvendige tillatelser innhentes fra Statens helsetilsyn og Datatilsynet.

Det er ingen interessekonflikter ved å gjennomføre studien.

Statistikk

Demografiske data vil oppgis som andeler, gjennomsnitt og standardavvik eller median og spredning. Det primære endepunktet (tid til første reinnleggelse) vil bli estimert ved hjelp av Kaplan Meier analyse og gruppene sammenlignes ved hjelp av logrank test. Frekvensendepunktene vil analyseres ved bruk av kji-kvadrattest. Kontinuerlige variable vil analyseres ved hjelp av Mann-Whitney eller t-test. Det velges et signifikansnivå på 5 %.

Gjennomføringsplan

Vår 2014: Ferdigstille prosjektplan, avklare samarbeidspartnere

innen 8. april 2014: Søknad til Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK)

mar.-aug. 2014: Kliniske farmasøyter får nødvendig opplæring

mai-jun. 2014: Utarbeide og ferdigstille databaser og skjemaer for datainnsamling

aug. 2014: Start datainnsamling, antatt varighet ca ett år på inkludering av pasienter, deretter ett år til før data om reinnleggelser kan hentes ut fra NPR.

Aug. 2015-des. 2016: Bearbeide resultater, analysere, skrive artikler

Vår 2017: Sammenfatte Phd-oppgaven

Høst 2017: Innlevere og forsvare PhD-oppgaven

Budsjett

Prosjektet er tildelt midler til en Phd, 4 år 75 % stilling, fra Helse Sør-Øst, prosjektnummer 2013055. I tillegg til dette vil en 80 % farmasøytstilling, som finansieres av Oslo universitetssykehus og Medisinsk klinikk brukes inn i prosjektet.

Referanseliste

1. St.meld. nr. 18 (2004-2005). Rett kurs mot riktigere legemiddelbruk. Legemiddelpolitikken.
2. Myhr R, Kimsås A. Feilmedisinering ved skifte av behandlingsnivå. Tidsskr Nor Lægeforen. 1999;119:1087-91.
3. Midlov P, Bergkvist A, Bondesson A, Eriksson T, Hoglund P. Medication errors when transferring elderly patients between primary health care and hospital care. Pharm World Sci. 2005 Apr;27(2):116-20.
4. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998 Apr 15;279(15):1200-5.
5. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. Pharm World Sci. 2002 Apr;24(2):46-54.
6. Scullin C, Scott MG, Hogg A, McElroy JC. An innovative approach to integrated medicines management. J Eval Clin Pract. 2007 Oct;13(5):781-8.

7. Hellstrom LM, Bondesson A, Hoglund P, Midlov P, Holmdahl L, Rickhag E, et al. Impact of the Lund Integrated Medicines Management (LIMM) model on medication appropriateness and drug-related hospital revisits. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 Jul;67(7):741-52.
8. Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Characteristics of drug-related problems discussed by hospital pharmacists in multidisciplinary teams. *Pharm World Sci*. 2006 Jun;28(3):152-8.
9. Blix HS, Viktil KK, Reikvam A, Moger TA, Hjemaas BJ, Pretsch P, et al. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004 Nov;60(9):651-8.
10. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Interview of patients by pharmacists contributes significantly to the identification of drug-related problems (DRPs). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006 Sep;15(9):667-74.
11. Prosedyre for legemiddelsamstemming. Sykehusapotekene HF, internt dokument.
12. Prosedyre for legemiddelgjennomgang. Sykehusapotekene HF, internt dokument.
13. Scullin C, Hogg A, Luo R, Scott MG, McElnay JC. Integrated medicines management - can routine implementation improve quality? *J Eval Clin Pract*. 2012 Aug;18(4):807-15.
14. Eriksson T, Holmdahl L, Bondesson Å, Midlov P, Hoglund P. Medicin och farmaci i samverkan för bättre läkemedelsanvändning: LIMM-modellen. *I vården*. 2010;9:22-7.
15. Major ALS. Integrated Medicines Management in Central Norway. *EJHPPractice*. 2011;17(4):10-.
16. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 1992 Oct;45(10):1045-51.

Vedlegg II: Samtykkeerklæring for deltakelse i forskningsprosjektet

Effekt av farmasøytintervensjon på reinnleggelser 2014-2015

Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet

”Effekt av farmasøytintervensjon på reinnleggelser”

Bakgrunn og hensikt

Dette er et spørsmål til deg om å delta i en forskningsstudie der vi vil undersøke om en farmasøyt bidrag inn i det tverrfaglige behandlingsteamet på en sykehusavdeling vil kunne føre til en økt tid til en eventuell reinnleggelse. Vi vet ikke om det er tilfelle, derfor gjennomføres denne studien.

Studien er et samarbeidsprosjekt mellom Oslo universitetssykehus, Sykehusapotekene HF og Universitetet i Oslo. Prosjektleder er avdelingsoverlege/avdelingsleder Morten Mowe ved Generell indremedisinsk sengepost. Du som blir forespurt om å delta i denne studien, er lagt inn på Generell indremedisinsk sengepost ved Oslo universitetssykehus og det er registrert ved innleggelse at du bruker minimum 4 medisiner fast fra minimum 2 medisingrupper.

Hva innebærer studien?

Studien innebærer at du vil bli intervjuet av farmasøyt angående din bruk av medisiner før innleggelse. Dette vil ta ca 10-15 minutter. Ved uklarhet (for eksempel dersom du ikke husker navn eller styrke på medisinen du bruker) vil det innhentes tilleggsopplysninger fra for eksempel fastlegen din. Dersom du før innleggelsen fikk til hjelp med å ta medisiner dine eller ikke er i stand til å intervjues i løpet av sykehusoppholdet, vil en oppdatert medisinliste innhentes fra for eksempel fastlege og/eller hjemmesykepleie. Ved å skrive under på denne samtykkeerklæringen samtykker du til at det ved eventuelt behov kan innhentes opplysninger om din medisinbruk fra annet helsepersonell som fastlege, apotek, sykehjem, hjemmesykepleie, samt fra pårørende.

I forbindelse med sykehusoppholdet vil det tas en blodprøve for å undersøke hvor raskt du bryter ned medisiner i kroppen. Denne informasjonen vil kunne brukes til å vurdere om medisindoser er tilpasset din evne til å bryte ned medisiner.

Videre innebærer studien at farmasøyt utfører en systematisk vurdering av medisinbruken din i forhold til dine sykdommer og symptomer som er beskrevet din pasientjournal ved innleggelse. Eventuelle potensielle problemer knyttet til din medisinbehandling vil registreres.

Studien innebærer at du ved loddrekning (randomisering) blir tilfeldig plassert i en av to mulige grupper:

- a) Kontrollgruppen: Her vil du få vanlig oppfølging under sykehusoppholdet, uten farmasøyt involvert, slik du hadde fått uten deltakelse i studien. Det betyr at det farmasøyt eventuelt avdekker ved intervjuet eller den systematiske vurderingen av din medisinbruk, ikke vil diskuteres med din behandlende lege. Dersom du blir trukket til kontrollgruppen og potensielt alvorlige problemstillinger med din medisinbehandling avdekkes, vil de likevel diskuteres med din behandlende lege, og du vil ekskluderes fra studien.
- b) Intervensjonsgruppen: Her vil en farmasøyt delta i det tverrfaglige behandlingsteamet rundt deg under ditt sykehusopphold og bidra med/utføre:
 - Innspill til behandlende lege på sengeposten om eventuelle problemer knyttet til medisiner dine

Effekt av farmasøytintervensjon på reinnleggelser 2014-2015

- Utskrivningsinformasjon: Informasjon om hvilke medisiner du skal bruke etter utskrivelse fra sykehuset skrives systematisk og alle endringer i medisinlisten din beskrives og begrunnes.
- Oppfølgingssamtale om medisinbruk for de som selv skal ha ansvar for medisinene sine etter utskrivelse; utskrivningsinformasjonen brukes som et utgangspunkt og du har selv mulighet til å stille spørsmål om ting du lurer på.

Mulige fordeler og ulemper

Utgangspunktet for studien er å undersøke om en farmasøyt bidrag vil kunne redusere sannsynligheten til å bli reinnlagt på sykehus. Svaret på dette er imidlertid uklart og det vil derfor være vanskelig å si om det er noen fordel å delta i studien og om du trekkes til kontroll- eller intervensjonsgruppen. Dersom du blir trukket i gruppen med farmasøyt oppfølging kan det tenkes at du får en bedre medisinbehandling i løpet av sykehusoppholdet og en mer oversiktlig informasjon over dine medisiner ved utskrivelse. Enten du blir trukket til kontroll- eller intervensjonsgruppen vil du måtte bruke noe tid i løpet av sykehusoppholdet til samtale med farmasøyt og det vil bli tatt en blodprøve, som tas som en del av normal blodprøvetaking ved en sykehusinnleggelse (det tas et ekstra glass).

Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?

Prøvene tatt av deg og informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene og prøvene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste

Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. 12 måneder etter du er skrevet ut fra sykehuset vil det innhentes data fra Norsk pasientregister i forhold til om du har vært innlagt på sykehus eller hatt kontakt med legevakst. All informasjon som registreres om deg vil slettes senest 31.12.2018.

Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til å delta i studien. Dette vil ikke få konsekvenser for din videre behandling. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studien, kan du kontakte Marianne Lea på telefon 23 20 52 94.

Ytterligere informasjon om studien finnes i kapittel A – *utdypende forklaring av hva studien innebærer*.

Ytterligere informasjon om biobank, personvern og forsikring finnes i kapittel B – *Personvern, biobank, økonomi og forsikring*.

Samtykkeerklæring følger etter kapittel B.

Kapittel A- utdypende forklaring av hva studien innebærer

Bakgrunnsinformasjon om studien

Mange norske studier har vist at farmasøyer som arbeider i tverrfaglige behandlingsteam løser og forebygger problemer knyttet til medisiner. Det mangler imidlertid studier på effekten av farmasøytintervensjon på utkommemål som er klinisk relevante for pasienter. Reinnleggelser har både kliniske og økonomiske negative effekter anses derfor som et klinisk relevant utkommemål. Vi har som mål å inkludere 400 pasienter i denne studien som skal undersøke effekten av farmasøytintervensjon på tid til første reinnleggelse. Halvparten av pasientene vil få vanlig oppfølging i løpet av sykehusoppholdet, det vil si uten farmasøyt involvert. Den andre halvparten av pasientene vil få farmasøytintervensjon, som går ut på at farmasøyt gir innspill til behandlende lege om mulige løsninger på problemer knyttet til medisiner, lager en systematisk utskrivningsinformasjon om legemidlene pasientene skal bruke etter utskrivelse, og har en oppfølgingssamtale om medisiner med pasienter som skal håndtere sine medisiner selv etter utskrivelse.

Dersom du ikke velger å delta i studien:

Vil du få vanlig oppfølging i løpet av sykehusoppholdet, uten farmasøyt involvert.

Tidsskjema – hva skjer og når skjer det?

Ved innleggelse, for alle pasienter som ønsker å delta i studien:

- Samtale med farmasøyt, varighet ca 10-15 minutter, om hvilke medisiner du har brukt før innleggelse
- Blodprøve, tas som en del av blodprøvetakingen ved innleggelse (det tas et ekstra glass)
- Deretter plasseres hver enkelt pasient ved loddtrekning (randomisering) i enten kontroll- eller intervensjonsgruppen

I løpet av sykehusoppholdet, for pasienter som vilkårlig havner i intervensjonsgruppen:

- Farmasøyt gir innspill til behandlende lege på sengeposten om mulige løsninger på eventuelle problemer knyttet til pasientens medisiner

Før utskrivelse, for pasienter som vilkårlig havner i intervensjonsgruppen:

- Oppfølgingssamtale om medisiner med farmasøyt, for pasienter som selv har ansvar for medisinerne sine etter utskrivelsen. Pasienten får mulighet til å stille spørsmål om ting han/hun lurer på.
- Systematisk oversikt over hvilke medisiner som skal brukes etter utskrivelse, samt over hvilke endringer som er gjort i medisinlisten i løpet av sykehusoppholdet sendes med pasienten ved utskrivelse og til neste behandlernivå

Kapittel B - Personvern, biobank, økonomi og forsikring

Personvern

Opplysninger som registreres om deg er:

- Alder, kjønn, innleggesårsak, sykdommer
- Hvor du er innlagt fra
- Omsorgsnivå til medisinbehandling før innleggelsen
- Dato for innleggelse på sykehuset og på Generell indremedisinsk sengepost
- Medisinliste dokumentert ved innleggelse på sykehuset, inklusive reseptfrie medisiner og naturmedisiner (preparat, styrke, dose, formulering og doseringstidspunkt)
- Medisinliste innhentet av farmasøyt, inklusive reseptfrie medisiner og naturmedisiner (preparat, styrke, dose, formulering og doseringstidspunkt)

Effekt av farmasøytintervensjon på reinnleggelser – Kapittel A og B, 2014-2015]

- Kilde(r) for medisinliste ved LMS (sykehjem, fastlege, hjemmesykepleie, apotek med ansvar for multidoser eller pårørende)
- Grad av sykdom ved innleggelse, beregnet ved bruk av et systematisk graderingsverktøy
- Medisinbehandling i løpet av sykehusoppholdet
- Antall og type problemer knyttet til legemidlene dine som farmasøyt avdekker
- Dato for utskrivelse fra sykehuset
- Hvor du skrives ut til
- Medisinliste ved utskrivelse (preparat, styrke, dose, formulering og doseringstidspunkt)
- Din medfødte evne til å nedbryte medisiner, resultat fra blodprøveanalysen
- Fra Statistisk sentralbyrå: eventuell død i løpet av 12 måneder etter utskrivelse
- Fra Norsk pasientregister:
 - Når du eventuelt sist var innlagt på sykehus
 - Om du legges inn på sykehus i løpet av 12 måneder etter utskrivelse eller ikke, når dette eventuelt er, varighet på innleggelsen, samt eventuell hovedårsak til innleggelsen
 - Om du har kontakt med legevakt i løpet av 12 måneder etter utskrivelse eller ikke, når dette eventuelt er, samt eventuell hovedårsak til kontakten

Det er kun autorisert helsepersonell (med taushetsplikt) knyttet til prosjektet som har adgang til disse data.

Oslo universitetssykehus ved administrerende direktør er databehandlingsansvarlig.

Biobank

Blodprøvene som blir tatt vil bli lagret i en forskningsbiobank ved Oslo universitetssykehus. Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også samtykke til at det biologiske materialet og analyseresultater inngår i biobanken. Prosjektleder Morten Mowe er ansvarshavende for forskningsbiobanken. Det biologiske materialet kan bare brukes etter godkjenning fra Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK).

Rett til innsyn og sletting av opplysninger om deg og sletting av prøver

Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, kan du kreve å få slettet innsamlede prøver og opplysninger, med mindre opplysningene allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner.

Økonomi

Studien og biobanken er finansiert gjennom forskningsmidler fra Helse Sør-Øst RHF. Det er ingen interessekonflikter ved å gjennomføre studien.

Forsikring

Her gjelder Pasientskadeloven.

Informasjon om utfallet av studien

Hvis du ønsker, kan du få opplysninger om utfallet av studien ved å kontakte Marianne Lea.

Effekt av farmasøytintervensjon på reinnleggelser – Kapittel A og B, 2014-2015]

Samtykke til deltakelse i studien

Jeg er villig til å delta i studien «Effekt av farmasøytintervensjon på reinnleggelser»

(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Stedfortredende samtykke når berettiget, enten i tillegg til personen selv eller istedenfor

(Signert av nærstående, dato)

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

(Signert, farmasøyt, dato)

Vedlegg IV: Prosedyre for IMM-legemiddelsamstemming

1. Hensikt

Kvalitetssikring av pasienters legemiddelliste ved skifte av omsorgsnivå eller behandlingsenhet for å sikre en legemiddelliste som samsvarer med faktisk bruk før innleggelse.

2. Omfang

Prosedyren skal følges ved samstemming av legemiddellister for eksempel ved innleggelse på sykehuset og alltid før en legemiddelgjennomgang gjennomføres. Prosedyren omfatter legemiddelintervju (LMI), som gjennomføres med pasienter som selv håndterte legemidlene sine før innleggelse og aktuell legemiddelliste (AL) som innhentes for pasienter som ikke håndterte legemidlene sine selv før innleggelse.

3. Definisjon

Legemiddelsamstemming: En metode for å unngå legemiddelfeil ved forflytning av pasient i helsevesenet. En komplett oversikt over legemidler pasienten bruker skal identifiseres etter innhenting av informasjon fra ulike og best mulige kilder. Uoverensstemmelser mellom legemidler forordnet og den komplette legemiddellisten skal kommuniseres og dokumenteres for at legemiddelsamstemmingen skal være fullstendig.

AL = Aktuell legemiddelliste; legemiddelliste som innhentes fra relevant omsorgsnivå ansvarlig for legemiddelhåndtering for pasienter som før innleggelse ikke håndterte legemidlene sine selv.

LMI = Legemiddelintervju; intervju om bruk av legemidler før innleggelse med pasienter som før innleggelse håndterte legemidlene sine selv.

Uoverensstemmelse: En forskjell mellom legemiddellisten framskaffet gjennom legemiddelsamstemming og legemiddellisten registrert av lege ved en pasients innleggelse.

LMG = Legemiddelgjennomgang; En systematisk fremgangsmåte for å kvalitetssikre den enkelte pasients legemiddelbruk for å ivareta effekt og sikkerhet.

4. Ansvar

Farmasøyter som utfører legemiddelsamstemming skal følge denne prosedyren.

5. Beskrivelse

5.1. Generelt om føring av skjemaet ”Tje-IMM-Samstemming-skjema”

Fyll ut {{EQSDocument 6531}} <Skjema for legemiddelsamstemming> som beskrevet nedenfor.

Understreket tekst angir hvordan skjemaet fylles ut.

Avhaking/avkryssing brukes gjennomgående i hele prosedyren som følgende:

Hake (✓) betyr: Pasient er spurt, men ingen problemer funnet

Kryss (x) betyr: Pasient er spurt og problem er funnet/kommentar gitt (husk dokumentasjon av problem/kommentar)

Åpen rubrikk betyr: Pasient er ikke spurt

5.2. Forberedelse

Fyll ut avdeling/gruppe, sengenummer, pasientens navn og fødselsdato. Dokumentér også om pasienten håndterer legemidlene sine selv eller ikke under "*Informasjon fra journal, Sosial info*". Hvis pasienten mottar legemidlene i multidose hakes det av for dette.

Dokumentér på skjemaet under "Informasjon fra journal" informasjon som innhentes fra journal angående innleggesårsak og tidligere diagnoser. Under i samme rubrikk dokumenteres sosial informasjon som for eksempel boform, livssituasjon, hørsel og annet som kan være av nytte for gjennomføring av intervjuet. Eventuelt kan disse opplysningene dokumenteres i {{EQSDocument 6555} <skjema for legemiddelgjennomgang>} og medbringes ved intervjuet.

Fyll ut informasjon fra legemiddelkurven (inkl. legemiddelnavn, -form, styrke og dosering), under hhv. kolonnene "*Legemiddel, administrasjonsform, styrke*" og "*Dosering*", ved hjelp av doseringskoder iht. tabellen under. Dokumentér alle legemidler som pasienten har fått siden innleggelsen. Legemidler som ble startet og seponert i tiden mellom innleggelse og intervjuet (f.eks. engangsdoser) kan sløyfes.

Doseringskoder

Dosering	Kode
1 tablett daglig	1x1
1 tablett morgen og kveld	1x2
2 tabletter morgen	2+0
2 tabletter morgen og kveld	2+2 (eller 2x2)

1 tablett 3 ganger daglig	1x3
1 tablett 4 ganger daglig	1x4
1 tablett til kvelden	0+1
1 tablett til natten	1 tn
1 tablett morgen	1+0
1 tablett midt på dag	0+1+0
1 tablett morgen, middag og 2 tabletter kveld	1+1+2
1 tablett inntil 3 ganger daglig	1→ x 3
1 tablett ukentlig	1 u
Ved behov	vb.
Etter liste/ordinasjon	e.l./e.o.
Bilateralt	bil
Mandag, tirsdag, onsdag, torsdag, fredag, lørdag, søndag	man, tir, ons, tor, fre, lør, søn,
Høyre/venstre øye	h/v øye
Nullet	0
Seponert	S

De legemidlene som pasienten stod på ved innleggelse markeres med en pil (→) i kolonnen ”*Dat IN*”. For legemidler som er startet under innleggelsen dokumenteres dato for oppstart i ”*Dat IN*”. Legemidler som er blitt nullet eller seponert merkes med henholdsvis 0 eller S i kommentarfeltet i parentes, tidligere dosering noteres i kolonnen ”*Dosering*” og dato for seponering skrives i kolonnen ”*Sep Dato*”.

5.3. Utføring av legemiddelintervju med pasienten

Det utføres et legemiddelintervju (LMI) for pasienter som selv håndterte legemidlene sine før innleggelse, se {EQSDocument 6530} <Arbeidsbeskrivelse for utføring av legemiddelintervju >}. Ved behov kan man innhente supplerende opplysninger fra f.eks. hjemmesykepleie, apotek, fastlege og/eller pårørende. Det er nødvendig å innhente pasientens samtykke før innhenting av disse opplysningene.

Informasjon innhentet fra andre kilder dokumenteres i rubrikkene under "*Dosering**" og eventuell tilleggsinformasjon i kommentarfeltet eller under "*Informasjon under legemiddelsamstemmingen*".

Markér øverste rubrikk under "*Dosering**" med en forkortelse for hvor informasjonen kommer fra: P (pasient), PR (Pårørende), F (fastlege), S (spesialist), M (multidose) FP (FarmaPro), KHT (kommunehelsetjenesten), J (EPJ – sykehusjournal). Hvis pårørende blir brukt som informasjonskilde noteres pårørendes relasjon til pasienten.

Dersom man har behov for å hente ut legemiddelinformasjon fra apotek, må man be pasienten om samtykke for dette. Etterspør pasienten hvilket apotek vedkommende oftest bruker og noter navnet på apoteket i skjemaet nederst til høyre. Ved uthenting av informasjon fra FarmaPro kan man notere dato for- og mengde av pasientens siste uthenting av gjeldende preparat(er).

Signér og datér for utført legemiddelintervju i rubrikken "*Utført*", og hak av i boksen "*LMI*" øverst i høyre hjørne. Det hakes av for LMI så lenge man har snakket med pasienten vedrørende hans/hennes legemidler og håndtering av disse.

5.4. Utføring av aktuell legemiddelliste

For pasienter som selv ikke håndterte legemidlene sine før innleggelse, innhentes en aktuell legemiddelliste (AL) fra relevant omsorgsnivå, som omfatter en legemiddelliste fra f.eks. hjemmesykepleie, multidoseapotek, sykehjem, fastlege og/eller apotek. Be om å få legemiddellisten tilsendt skriftlig f.eks. via faks, påfør dato og signatur, og legg deretter en kopi blant pasientens papirer. Evt. kan det utføres et legemiddelintervju per telefon med relevant omsorgsnivå. Dersom pasienten fikk hjelp av pårørende til legemiddelhåndtering før innleggelse, kan denne intervjues ved tillatelse fra pasient. Husk å notere pårørendes relasjon til pasienten.

Informasjon innhentet fra andre kilder dokumenteres i rubrikkene under "*Dosering**" og eventuell tilleggsinformasjon i kommentarfeltet eller under "*Informasjon under legemiddelsamstemmingen*".

Markér øverste rubrikk under "*Dosering**" med en forkortelse for hvor informasjonen kommer fra: P (pasient), PR (Pårørende), F (fastlege), S (spesialist), M (multidose) FP (FarmaPro), KHT (kommunehelsetjenesten), J (EPJ – sykehusjournal). Hvis pårørende blir brukt som informasjonskilde noteres pårørendes relasjon til pasienten.

Signér og datér for utført aktuell legemiddelliste i rubrikken "*Utført*", og hak av i boksen "*AL*" øverst i høyre hjørne.

5.5. Uoverensstemmelser

Ved uoverensstemmelser mellom legemiddelkurven og informasjon fra legemiddelintervju eller aktuell legemiddelliste, markeres avviket med rød ring rundt dosering, styrke eller legemiddel (se viste eksempler med tilhørende forklaring nedenfor).

Eks	Dat IN	Legemiddel, administrasjonsform, styrke			Dosering	Kommentar	Dosering*		
							Sep Dato	P	
1.	→	Paracet	po	500mg	1x3			1x4	
2.	→	Albyl-E	po	160mg	1+0	P: 75mg		1+0	
3.	→	Sobril	po	10mg	1x3				
4.		Zantac	brusetab.			P: 150mg		1x2	

Eks. 1: Informasjonskilden (i dette eksemplet pasienten) oppgir en **annen dosering** enn angitt i legemiddelkurve.

Eks. 2: Informasjonskilden (i dette eksemplet pasienten) oppgir en **annen styrke** enn angitt i legemiddelkurve.

Eks. 3: Informasjonskilden (i dette eksemplet pasienten) oppgir å **ikke bruke et preparat** (i dette eksemplet Sobril) **som oppført i legemiddelkurve**.

Eks. 4: Informasjonskilden (i dette eksemplet pasienten) oppgir **bruk av et preparat** (i dette eksemplet Zantac) **som ikke er oppført i legemiddelkurve**.

Uoverensstemmelser diskuteres med lege snarest og dokumenteres i skjema for legemiddelgjennomgang. Oppdaterte legemidler/doseringer etter diskusjon med lege dokumenteres i rubrikken ”*Resultat*” i skjemaet for legemiddelgjennomgang.

6. Makulering av skjema for legemiddelsamstemming

Skjemaet makuleres innen 30 dager etter at pasienten er utskrevet.

7. Kilder

1. Helsepersonelloven: Lov 2. juli 1999 nr 64, § 22 Samtykke til å gi informasjon; § 25 Opplysninger til samarbeidende helsepersonell; § 45 Utlevering og tilgang til journal og journalopplysninger
2. Helsepersonells taushetsplikt. Vern av pasientens integritet i muntlig kommunikasjon mellom pasient og helsepersonell. Rundskriv, Helsedirektoratet IS-6/2010
3. Prosedyre for legemiddelsamstemming, SHA Midt-Norge 2011
4. Veileder om legemiddelgjennomganger. Helsedirektoratet IS-1998, utgitt 2012.

Vedlegg V: Registreringsskjema uoverensstemmelser

Navn:

F.nr:

Seng:

Side 2 Legemiddelsamstemming OPERA-studien 2014/2015

Inkl.nr: _____

Rnd.nr.: _____

Beskrivelse av uoverensstemmelse fra legemiddelsamstemmingen	Type uov.*	INTERVENsjONSPASIENTER		
		Forslag til tiltak	Framført Dato/sign	Resultat**

*) 1= Legemiddel er med i anamnesen, men pasienten bruker det ikke 2= Legemiddel er ikke med i anamnesen, men pasienten bruker det.
3= Avvikende styrke. 4= Avvikende administrasjonsform 5= Avvikende dosering 6= Avvikende tidspunkt (ref. prosedyre Midt-Norge)

**) 0= Ikke interventert 0x= problemstilling løst uten farmasøytisk intervensjon 1=Lege enig i problemstilling – tiltak utført 2=Lege enig i problemstilling – tiltak uavklart 3=ikke tatt til følge av lege 4= Lege enig i problemstilling – avvist av pasient (ref. prosedyre Midt-Norge)

Avd	Seng	Navn	Fødselsdato
-----	------	------	-------------

 SYKEHUSAPOTEKENE Felles for foretaket	Legemiddelgjennomgang - indremedisinsk	DokID: 6555 Versjonnr.:1,1
Utarbeidet av: Jorunn Berge Foss (<i>sign</i>)	Godkjent av: Astrid Johnsen (<i>sign</i>)	

Inkl.nr:	Rnd.nr:	Kjønn	Alder	Dat inn	Dat avd	Dat ut
Innleggingsårsak					Fra avd:	
					Boform	
Medisinsk historikk				Relevant legemiddelhistorie		
År	Diagnose					
				CAVE:		
				Omsorgsinfo <input type="checkbox"/> har kateter <input type="checkbox"/> har bleie <input type="checkbox"/> har sonde		
				Annet <input type="checkbox"/> medsatt hørsel / syn <input type="checkbox"/> røyk <input type="checkbox"/> alkohol		

Om informasjonen oppgis muntlig under previsitt skriv "pre" under dagens dato i kolonnen dato.

Dato	Journaltekst/Info fra previsitt

 SYKEHUSAPOTEKENE	Legemiddelgjennomgang - indremedisinsk	DokID: 6555 Versjonnr.:1,1
Felles for foretaket		Utarbeidet av: Jorunn Berge Foss (<i>sjgw</i>) Godkjent av: Astrid Johnsen (<i>sjgw</i>)

Potensielle og reelle LRP som skal monitoreres

 Forslag til tiltak legemiddelgjennomgang og legemiddelintervju/
 anamnese (separat dokument)

Dato/ Sign	Potensielle og reelle LRP	Forslag til tiltak	Framført Dato/ Sign	Resultat
	TDM-legemiddel:			
	Mindre gunstige legemiddel:			
	Håndteringsproblemer eks. krusing, deling, inhalasjonsteknikk:			
	Klinisk relevante interaksjoner:			
	Dose/legemiddel ikke tilpasset pasient:			
	Indikasjon for behandling mangler:			
	<div>Kurlegemiddel</div> <div>Innsatt Anb. beh. tid Avsluttet</div>			

 SYKEHUSAPOTEKENE	Legemiddelgjennomgang - indremedisinsk	DokID: 6555 Versjonnr.:1,1
Felles for foretaket		
Utarbeidet av: Jorunn Berge Foss <i>(sign)</i>		Godkjent av: Astrid Johnsen <i>(sign)</i>

Dato/ Sign	Potensielle og reelle LRP	Forslag til tiltak	Fransert Dato/ Sign	Resultat
	Ikke optimalt behandlet indikasjon/ ubehandlet indikasjon:			
	Er årsak til bivirkning, symptom, forandring av labdata:			
	Annet:			
	Avvik legemiddelintervju/aktuell legemiddelliste:			

Legemiddelgjennomgang gjennomført

Dato/sign									
Fullstendig/ delvis (F/D)									

Vedlegg VII: Detaljert tabell over pasienter med CYP2D6-mutasjoner og legemiddelbruk

Genotype	Fenotype	Sustrat(er)	Dose	Innleggelsesårsak	Aktuell journal info	Mulig sammenheng med innleggelse
*5/*9	IM	Karvedilol	25mgx2	Hjertesviktforverring	-	0(1)
*1/*1X2	UM	Kodein	30mgx3	Funksjonssvikt	Fall før innleggelse	1
*4/*4	PM	-	-	Funksjonssvikt/ brystsmerter	-	0
*4/*41	IPM	Metoprolol	25mgx1	Bradykardi	-	1
*4/*4	PM	-	-	Cancer	-	0
*4/*4	PM	Kodein	30mgx2	Patologisk fraktur	-	0
*4/*4	PM	Metoprolol	75mgx1	Vissen arm, usikker årsak	-	0(1)
*4/*41	IPM	-	-	Pneumoni?/ LE?	-	0
*1/*1x2	UM	Oksykodon- hydroklorid	10mgx2 + 10mg v.b.	Myelomatose	-	0
*4/*4	PM	Oksykodon- hydroklorid	10mgx2 + 5mg v.b.	Ryggsmerter	-	1
*4/*4	PM	Oksykodon- hydroklorid	5mgx5	Erysipelas	-	0
*4/*4	PM	-	-	Dyspné	-	0
*4/*4	PM	Kodein	30mgx4	Hyperglykemi	-	0
		Tramadol	100mgx3			0
*3/*41	IPM	Metoprolol	150mgx1	Erysipelas	Sinusalrest- historikk	0
*4/*4	PM	Metoprolol	200mgx1	Dyspné	-	1
		Kodein	30mgx2			0
*3/*41	IPM	Karvedilol	25mgx2	Infeksjon, ukjent fokus	-	0
*4/*5	PM	Metoprolol	150mgx1	Hjertesviktforverring	-	0(1)
*5/*9	IM	-	-	Hematologisk malignitet, hyperkalemi	-	0
*9/*41	IPM	Oksykodon- hydroklorid	20mgx2+ 5mgx2-3 v.b.	Myelomatose	-	0
*4/*5	PM	Metoprolol	100mgx1	DVT/ erysipelas	Palliativ behandling	0
		Oksykodon- hydroklorid	20mgx2 + 5mg v.b.			0
*41/*4	IPM	Metoprolol	50mgx1	Hjertesviktforverring	-	0(1)

*41/*41	IM	Metoprolol	12,5mg x1	Dehydrering/ DVT? / Pneumoni?	-	0
*4/*5	PM	Metoprolol	150mgx1	Brystsmerter	-	0
*4/*5	PM	-	-	Brystsmerter	-	0
*4/*4	PM	-	-	Dyspné	-	0

Mulig sammenheng med innleggelse:

0 = Usannsynlig sammenheng

0(1) = Mangler data for å kunne vurdere eventuell sammenheng

1 = Mulig sammenheng